

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-501051

(P2002-501051A)

(43) 公表日 平成14年1月15日 (2002.1.15)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テマコード (参考)

A 6 1 K 31/44  
31/404  
31/415  
31/426  
31/4409

A 6 1 K 31/44  
31/404  
31/415  
31/426  
31/4409

4 C 0 3 3  
4 C 0 5 5  
4 C 0 6 3  
4 C 0 6 9  
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 89 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-528542(P2000-528542)  
(86) (22) 出願日 平成11年1月27日 (1999.1.27)  
(85) 翻訳文提出日 平成12年7月27日 (2000.7.27)  
(86) 国際出願番号 PCT/GB99/00279  
(87) 国際公開番号 WO99/37618  
(87) 国際公開日 平成11年7月29日 (1999.7.29)  
(31) 優先権主張番号 9801674.4  
(32) 優先日 平成10年1月27日 (1998.1.27)  
(33) 優先権主張国 イギリス (GB)  
(31) 優先権主張番号 9826669.5  
(32) 優先日 平成10年12月3日 (1998.12.3)  
(33) 優先権主張国 イギリス (GB)

(71) 出願人 セルテック・セラピューティクス・リミテッド  
イギリス国パークシャー・エスエル1・4  
イーエヌ, スラウ, バス・ロード・216  
(72) 発明者 ヘッド, ジョン, クリフォード  
イギリス国パークシャー・エスエル6・6  
アールエックス, メイドウンヘッド, ドー  
チェスター・クロース・4  
(72) 発明者 アーチボルド, サラ, キャサリン  
イギリス国パークシャー・エスエル6・6  
ビーエル, メイドウンヘッド, カレッジ・  
グレン・5  
(74) 代理人 弁理士 酒井 一 (外1名)

最終頁に続く

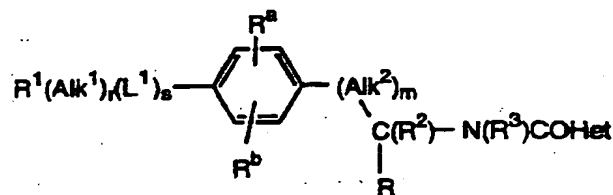
(54) 【発明の名称】 薬剤として有用なフェニルアラニン誘導体

(57) 【要約】

式 (1) のフェニルアラニン誘導体、およびその塩、溶媒和物、水和物、およびN-オキシドが記載される。ここで、R はカルボン酸またはその誘導体であり；L<sup>1</sup> はリンカー原子または基であり；Het は必要に応じて置

換されたヘテロ芳香族基である。化合物はα4インテグリンのそのリガンドへの結合を阻害することができ、免疫障害または炎症性障害の予防および処置に使用される。

【化1】

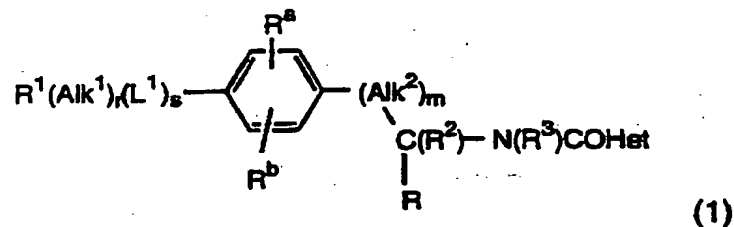


(1)

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)：

【化1】



(ここで、

Rはカルボン酸またはその誘導体であり；

R<sup>1</sup>は水素原子またはヒドロキシル、直鎖もしくは分枝のアルコキシまたは必要に応じて置換された脂環式基、ポリ脂環式基、ヘテロ脂環式基、ポリヘテロ脂環式基、芳香族基、またはヘテロ芳香族基であり；

Alk<sup>1</sup>は、必要に応じて置換された脂肪族鎖またはヘテロ脂肪族鎖であり；

L<sup>1</sup>はリンカー原子または基であり；

rおよびsは、同じかまたは異なってもよく、各々0または整数1であり、ただし、rが0である場合、R<sup>1</sup>は必要に応じて置換された脂環式基、ポリ脂環式基、ヘテロ脂環式基、ポリヘテロ脂環式基、芳香族基、またはヘテロ芳香族基であり；

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は、同じかまたは異なってもよく、各々原子または基-L<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>L<sup>3</sup>(R<sup>c</sup>)<sub>q</sub>であり、ここで、L<sup>2</sup>およびL<sup>3</sup>は各々共有結合またはリンカー原子もしくは基であり、pは0または整数1であり、qは整数1、2、または3であり、そしてR<sup>c</sup>は水素原子もしくはハロゲン原子、または直鎖もしくは分枝のアルキル、-OR<sup>d</sup> [ここで、R<sup>d</sup>は水素原子または必要に応じて置換された直鎖もしくは分枝のアルキル基である]、-SR<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、[ここで、R<sup>e</sup>は、R<sup>d</sup>について先に定義されたものであり、そして同じかまたは異なってもよい]、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-CONR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-OCONR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-CSNR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-COR<sup>d</sup>、-N(R<sup>d</sup>

)  $\text{COR}^e$ 、 $\text{N}(\text{R}^d)\text{CSR}^e$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^d)(\text{R}^e)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^d)\text{SO}_2\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^d)\text{CONR}^e\text{R}^f$  [ここで、 $\text{R}^f$ は水素原子、または必要に応じて置換された直鎖もしくは分枝のアルキル基である]、 $-\text{N}(\text{R}^d)\text{CSNR}^e\text{R}^f$ 、または $-\text{N}(\text{R}^d)\text{SO}_2\text{NR}^e\text{R}^f$ 、から選択される基であり；

$\text{Alk}^2$ は、直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖であり；

$m$ は0または整数1であり；

$\text{R}^2$ は水素原子またはメチル基であり；

$\text{R}^3$ は水素原子、または直鎖もしくは分枝のアルキル基であり；

$\text{Het}$ は、必要に応じて置換されたヘテロ芳香族基である)の化合物、ならびにその塩、溶媒和物、水和物、およびN-オキシド。

【請求項2】  $\text{Het}$ が、酸素原子、硫黄原子、または窒素原子から選択された1、2、または3つのヘテロ原子を含有する、必要に応じて置換された $\text{C}_{3-5}$ 単環式ヘテロ芳香族基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】  $\text{Het}$ が、必要に応じて置換されたピロリル基またはピリジル基である、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】  $\text{R}$ が $-\text{CO}_2\text{H}$ 基である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】  $\text{Alk}^2$ が、 $-\text{CH}_2-$ 鎖であり、そして整数1である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】  $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ の各々が水素原子である、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】  $\text{R}^1$ が、必要に応じて置換された芳香族基またはヘテロ芳香族基である、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】  $\text{R}^1$ が、必要に応じて置換された、フェニル基、ピリジル基、またはピリミジニル基である、請求項7に記載の化合物。

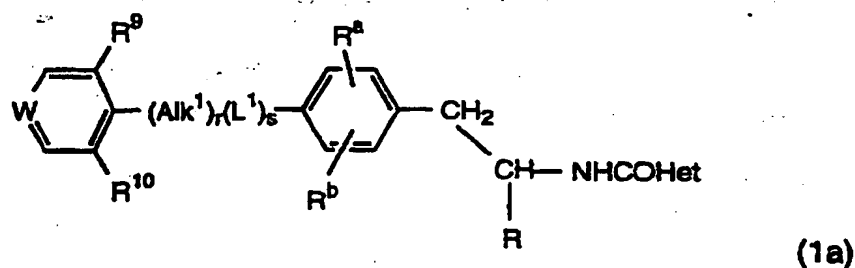
【請求項9】  $-(\text{Alk}^1)_r(\text{L}^1)_s$ が、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 基、 $\text{SO}_2\text{NH}-$ 基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 基、または $-\text{CON}(\text{R}^4)-$ 基である、上記請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項10】  $-(\text{Alk}^1)_r(\text{L}^1)_s$ が、 $-\text{CONH}-$ 基である、請求

項9に記載の化合物。

【請求項11】 式(1a)：

【化2】



(ここで、 $-W=$ が $-CH=$ または $-N=$ であり；

$R^9$ および $R^{10}$ が、同じかまたは異なって、各々一般的に特に上記に定義される  
ような $-L^2(CH_2)_pL^3(R^c)_q$ 原子または基であり；ならびに

$Alk^1$ 、 $r$ 、 $L^1$ 、 $s$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R$ 、および $Het$ が、一般的に特に上記に定  
義されるとおりである)の化合物、ならびにその塩、溶媒和物、水和物、および  
N-オキシド。

【請求項12】  $Het$ が、必要に応じて置換されたピロリル基またはピリ  
ジル基である、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】 2-チオ(S-2, 5-ジメトキシフェニル)ニコチノイ  
ル-(N-2, 6-ジクロロベンゾイル)-L-4-アミノフェニルアラニン；  
2-チオ(S-2, 5-ジメトキシフェニル)ニコチノイル-(N-2, 6-ジ  
クロロベンゾイル)-L-4-アミノフェニルアラニン；

N-(3, 5-ジクロロ-4-ピコリル)-N'-(3, 5-ジクロロ-4-ピ  
コリル)-L-4-アミノフェニルアラニン；

N-(2-クロロニコチノイル)-N'-(3, 5-ジクロロ-4-ピコリル)  
-L-4-アミノフェニルアラニン；

O-(2, 6-ジクロロベンジル)-N-(4-アセチル-1, 2, 5-トリメ  
チル-3-ピロイル)-L-チロシン；

(N'-3, 5-ジクロロイソニコチノイル)-N-{([3-ピリジニルメチ  
ル]チオ)イソニコチノイル}-L-4-アミノフェニルアラニン；

N-(4-アセチル-1,2,5-トリメチル-1H-ピロール-3-カルボニル)-N'-(3,5-ジクロロ-4-ピコリル)-L-4-アミノフェニルアラニン、

である化合物、ならびにそれらの塩、溶媒和物、水和物、およびN-オキシド。

【請求項14】 請求項1に記載の化合物を、薬学的に許容可能なキャリア、賦形剤、または希釈剤の1以上と共に含む薬学的組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、一連のフェニルアラニン誘導体、それらを含有する組成物、それらの調製のための方法、および医薬におけるそれらの使用に関する。

## 【0002】

過去数年間にわたって、炎症性白血球どうしの物理的相互作用や炎症性白血球と身体の他の細胞との物理的相互作用が、免疫応答および炎症性応答の調節に重要な役割を果たすことが、ますます明らかになっている [Springer, T. A. Nature, 346, 425, (1990); Springer, T. A. Cell 76, 301, (1994)]。これらの相互作用の多くは、細胞接着分子と総称される特異的な細胞表面分子によって媒介される。

## 【0003】

接着分子は、その構造に基づいて異なる群に細分されている。免疫応答および炎症性応答の調節において特に重要な役割を担うと考えられる接着分子のファミリーの1つは、インテグリンファミリーである。このファミリーの細胞表面糖タンパク質は、代表的な非共有結合ヘテロ二量体構造を有する。少なくとも、14個の異なるインテグリン $\alpha$ 鎖および8個の異なるインテグリン $\beta$ 鎖が同定されている [Sonnenberg, A. Current Topics in Microbiology and Immunology, 184, 7, (1993)]。このファミリーのメンバーは、典型的にはそのヘテロ二量体組成によって命名されるが、この分野における慣用名が普及している。従って、 $\alpha 4 \beta 1$ と称されるインテグリンは、インテグリン $\beta 1$ 鎖と結合したインテグリン $\alpha 4$ 鎖から構成されるが、これはまた、広範に、最晩期抗原4またはVLA4とも呼ばれる。ありうるインテグリン $\alpha$ 鎖および $\beta$ 鎖の対合は、未だに全てが天然で観察されているわけではなく、そしてインテグリンファミリーは、認識された対合に基づいて多数のサブグループに細分されている [Sonnenberg, A. 同書]。

## 【0004】

ヒト白血球機能における細胞接着分子の重要性は、白血球インテグリンファミ

リーの1つが発現されていない白血球接着不全 (LAD) と呼ばれる遺伝的欠損疾患のために、さらに脚光を浴びている [Marlin, S. D. et al J. Exp. Med. 164, 855 (1986)]。この疾患を有する患者は、炎症部位に白血球を補充する能力が低下しており、そして再発感染に罹患し、極端な場合、致命的である。

#### 【0005】

免疫応答および炎症性応答を有益に調節するように接着分子機能を調節する能力は、これらの分子の種々の機能をブロックする特異的なモノクローナル抗体を使用して、動物モデルで広範に研究されている [例えば、Issekutz, T. B. J. Immunol. 3394, (1992); Li, Z. et al Am. J. Physiol. 263, L723, (1992); Binns, R. M. et al J. Immunol. 157, 4094, (1996)]。ヒト疾患の治療能力について、接着分子機能をブロックする多数のモノクローナル抗体が現在研究されている。

#### 【0006】

関心がもたれる1つの特定のインテグリンサブグループは、2つの異なる $\beta$ 鎖である $\beta 1$ および $\beta 7$ と対合し得る $\alpha 4$ 鎖を含む [Sonnenberg, A. 同書]。 $\alpha 4 \beta 1$ 対合は多くの循環性白血球 (例えば、リンパ球、単球、および好酸球) で生じるが、循環性好中球では、存在しないかまたは低レベルでしか存在しない。 $\alpha 4 \beta 1$ は接着分子 (血管細胞接着分子-1、VCAM-1としても知られる) に結合し、炎症部位の内皮細胞でしばしば上方制御される [Osborne, L. Cell, 62, 3, (1990)]。この分子はまた、マトリックス分子フィブロネクチンの少なくとも3つの部位に結合することが示されている [Humphries, M. J. et al. Ciba Foundation Symposium, 189, 177, (1995)]。モノクローナル抗体を用いる動物モデルで得られたデータに基づいて、 $\alpha 4 \beta 1$ と他の細胞のリガンド及び細胞外マトリックスとの相互作用は、白血球移動と活性化において重要な役割を果たすと考えられている [Yednock, T. A. et al, Nature, 356, 63, (1992); Podolsky, D. K. et

al. J. Clin. Invest. 92, 373, (1993); Abraham, W. M. et al. J. Clin. Invest. 93, 776, (1994) ]。

【0007】

$\alpha 4$ と $\beta 7$ の対合によって生じるインテグリンは、LPAM-1と称され [Holzmann, BおよびWeissman, I. EMBO J. 8, 1735, (1989)]、そして $\alpha 4 \beta 1$ のように、VCAM-1およびフィブロネクチンに結合する。さらに $\alpha 4 \beta 7$ は、MAdCAM-1と称される粘膜組織への白血球のホーミングに関与すると考えられている接着分子に結合する [Berlin, C. et al., Cell, 74, 185, (1993)]。 $\alpha 4 \beta 7$ とMAdCAM-1との相互作用もまた、粘膜組織の外側の炎症部位で重要であるようである [Yang, X-D. et al., PNAS, 91, 12604 (1994)]。

【0008】

$\alpha 4 \beta 1$ および $\alpha 4 \beta 7$ がそれらのリガンドに結合する場合に認識するペプチド配列の領域は、同定されている。 $\alpha 4 \beta 1$ は、フィブロネクチンのLDV、IDA、またはREDVペプチド配列、およびVCAM-1のQIDSP配列を認識するようであり [Humphries, M. J. et al., 同書]、一方、 $\alpha 4 \beta 7$ はMAdCAM-1のLDT配列を認識する [Briskin, M. J. et al., J. Immunol. 156, 719, (1996)]。これらの短いペプチド配列の改変から設計されたこれらの相互作用の阻害剤について、いくつかの報告がある [Cardarelli, P. M. et al. J. Biol. Chem. 269, 18668, (1994); Shroff, H. N. Bioorganic. Med. Chem. Lett. 6, 2495, (1996); Vanderslice, P. J. Immunol. 158, 1710, (1997)]。また、フィブロネクチンの $\alpha 4 \beta 1$ 結合部位由来の短いペプチド配列が、トリニトロクロロベンゼン過敏のマウスにおいて、接触過敏反応を阻害し得ることも報告されている [Ferguson, T. A. et al., PNAS 88, 8072, (1991)]。



## 【0009】

インテグリンの $\alpha 4$ サブグループは主に白血球上で発現されるので、それを阻害することは多数の免疫疾患部位または炎症性疾患状態に有益であると期待できる。しかし、インテグリンファミリーの分布の遍在性および他のメンバーによって行われる機能の範囲の広さのために、 $\alpha 4$ サブグループの選択的な阻害剤を同定し得ることが、非常に重要である。

## 【0010】

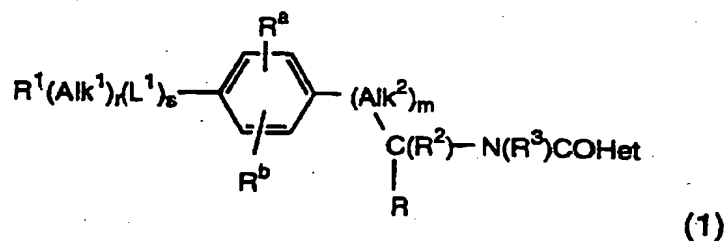
本発明者らは、ここで、 $\alpha 4$ インテグリンの有効かつ選択的な阻害剤である一群の化合物を見い出した。この群のメンバーは、 $\alpha 4 \beta 1$ および/または $\alpha 4 \beta 7$ などの $\alpha 4$ インテグリンを、それらが他のサブグループの $\alpha$ インテグリンに対して一般的に阻害作用をもたない濃度で、または最低の阻害作用を有する濃度で、阻害することができる。従って、この化合物は、医薬、例えば、本明細書中以下に記載されるような免疫障害または炎症性障害の予防および処置に使用される。

## 【0011】

従って、本発明の1つの特徴によれば、本発明者らは、式(1)：

## 【0012】

【化3】



## 【0013】

(ここで、

Rは、カルボン酸またはその誘導体であり；

R<sup>1</sup>は、水素原子、またはヒドロキシル、直鎖もしくは分枝のアルコシキ、あるいは必要に応じて置換された、脂環式基、ポリ脂環式基、ヘテロ脂環式基、ポリ

ヘテロ脂環式基、芳香族基、またはヘテロ芳香族基であり；

$Alk^1$ は、必要に応じて置換された脂肪族鎖またはヘテロ脂肪族鎖であり；

$L^1$ は、リンカー原子またはリンカー基であり；

$r$  および  $s$  は、同じかまたは異なっているとしてもよく、各々 0 または整数 1 であり、ただし、 $r$  が 0 である場合、 $R^1$  は、必要に応じて置換された、脂環式基、ポリ脂環式、ヘテロ脂環式基、ポリヘテロ脂環式基、芳香族基、ヘテロ芳香族基であり；

$R^a$  および  $R^b$  は、同じかまたは異なっているとしてもよく、各々、原子または基  $-L^2$   $(CH_2)_p L^3 (R^c)_q$  であり、ここで  $L^2$  および  $L^3$  は、各々、共有結合またはリンカー原子もしくはリンカー基であり、 $p$  は 0 もしくは整数 1 であり、 $q$  は整数 1、2、または 3 であり、そして  $R^c$  は水素原子もしくはハロゲン原子、または直鎖もしくは分枝のアルキル、 $-OR^d$  [ここで、 $R^d$  は水素原子、または必要に応じて置換された直鎖もしくは分枝のアルキル基である]、 $-SR^d$ 、 $-NR^d$ 、 $R^e$ 、[ここで、 $R^e$  は  $R^d$  について先に定義された通りであり、そして同じかまたは異なってもよい]、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^d$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-OCO_2R^d$ 、 $-CONR^dR^e$ 、 $-OCONR^dR^e$ 、 $-CSNR^dR^e$ 、 $-COR^d$ 、 $-N(R^d)COR^e$ 、 $-N(R^d)CSR^e$ 、 $-SO_2N(R^d)(R^e)$ 、 $-N(R^d)SO_2R^e$ 、 $-N(R^d)CONR^eR^f$  [ここで、 $R^f$  は水素原子、または必要に応じて置換された直鎖もしくは分枝のアルキル基である]、 $-N(R^d)CSNR^eR^f$ 、または  $-N(R^d)SO_2NR^eR^f$  から選択される基であり；

$Alk^2$  は、直鎖または分枝のアルキレン鎖であり；

$m$  は、0 または整数 1 であり；

$R^2$  は、水素原子またはメチル基であり；

$R^3$  は、水素原子、または直鎖もしくは分枝のアルキル基であり；

$Het$  は、必要に応じて置換されたヘテロ芳香族基である) の化合物、ならびにその塩、溶媒和物、水和物、および N-オキシドが提供される。

#### 【0014】

式 (1) の化合物が 1 つ以上のキラル中心を有してもよいことが理解される。

1 つ以上のキラル中心が存在する場合は、鏡像異性体またはジアステレオマーが

存在してもよく、そして本発明は、ラセミ体を含む全てのこのような鏡像異性体、ジアステレオマー、およびそれらの混合物に及ぶことが理解されるべきである。式(1)および本明細書中以下に記載の式は、他に記述または示されない限り、全ての個々の異性体およびそれらの混合物を示すことを意図する。

# 【0015】

式(1)の化合物において、カルボン酸の誘導体基Rには、カルボン酸エステルおよびアミドが含まれる。特定のエステルおよびアミドには、本明細書中に記載されるように、 $-\text{CO}_2\text{Alk}^4$ 基および $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 基が含まれる。

# 【0016】

本発明の化合物において、L1は、リンカー原子またはリンカー基として存在する場合、いかなる二価のリンカー原子またはリンカー基であってもよい。具体例として、 $-\text{O}-$ 原子もしくは $-\text{S}-$ 原子、または $-\text{C}(\text{O})-$ 基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 基、 $-\text{C}(\text{S})-$ 基、 $-\text{S}(\text{O})-$ 基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 基、 $-\text{N}(\text{R}^4)-$ 基 [ここで $\text{R}^4$ は、水素原子、または直鎖もしくは分枝のアルキル基である]、 $-\text{CON}(\text{R}^4)-$ 基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$ 基、 $-\text{CSN}(\text{R}^4)-$ 基、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}-$ 基、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 基、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CS}-$ 基、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$ 基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^4)-$ 基、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{S}(\text{O})-$ 基、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{S}(\text{O})_2-$ 基、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)-$ 基、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CSN}(\text{R}^4)-$ 基、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SON}(\text{R}^4)-$ 基、または $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)-$ 基が含まれる。リンカー基が2つの $\text{R}^4$ 置換基を含む場合、これらは同じかまたは異なってもよい。

# 【0017】

本発明の化合物における $\text{Alk}^2$ は、例えば、直鎖または分枝の $\text{C}_{1-3}$ アルキレン鎖とすることができる。具体例として、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、および $-(\text{CH}_2)_2-$ が挙げられる。

# 【0018】

式(1)の化合物における $\text{R}^3$ および/または $\text{R}^4$ が直鎖または分枝のアルキル基である場合、それは、直鎖または分枝の $\text{C}_{1-6}$ アルキル基(例えば、メチル基またはエチル基等の $\text{C}_{1-3}$ アルキル基)とすることができる。

## 【 0 0 1 9 】

式 ( 1 ) の化合物における A 1 k 1 が必要に応じて置換された脂肪族鎖である場合、それは、必要に応じて置換された  $C_{1-10}$  脂肪族鎖とすることができる。具体例として、必要に応じて置換された直鎖または分枝鎖の  $C_{1-6}$  アルキル鎖、 $C_{2-6}$  アルケニル鎖、または  $C_{2-6}$  アルキニル鎖が挙げられる。

## 【 0 0 2 0 】

A 1 k 1 によって表されるヘテロ脂肪族鎖には、先ほど記載された脂肪族鎖であるが、各々の鎖がさらに、1、2、3、または4つのヘテロ原子もしくはヘテロ原子含有基を含むものが含まれる。特定のヘテロ原子または基には、原子または基  $L^4$  が含まれる。ここで  $L^4$  は、 $L^1$  がリンカー原子または基である場合に上記で  $L^1$  について定義される通りである。各々  $L^4$  原子または基は脂肪族鎖に割り入ってもよく、またはその末端の炭素原子に位置づけられて原子もしくは基  $R^1$  に鎖を結合してもよい。

## 【 0 0 2 1 】

A 1 k 1 によって表される脂肪族鎖の具体例として、必要に応じて置換された、 $-CH_2-$ 鎖、 $-CH_2CH_2-$ 鎖、 $-(CH)CH_3-$ 鎖、 $-C(CH_3)_2-$ 鎖、 $-(CH_2)_2CH_2-$ 鎖、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 鎖、 $-(CH_2)_3CH_2-$ 鎖、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 鎖、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 鎖、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 鎖、 $-(CH_2)_4CH_2-$ 鎖、 $-(CH_2)_5CH_2-$ 鎖、 $-CHCHH-$ 鎖、 $-CHCHCH_2-$ 鎖、 $-CH_2CHCH-$ 鎖、 $-CHCHCH_2CH_2-$ 鎖、 $-CH_2CHCHCH_2-$ 鎖、 $-(CH_2)_2CHCH-$ 鎖、 $-CC-$ 鎖、 $-CCCH_2-$ 鎖、 $-CH_2CC-$ 鎖、 $-CCCH_2CH_2-$ 鎖、 $-CH_2CCCH_2-$ 鎖、または  $-(CH_2)_2CC-$ 鎖が挙げられる。適切な場合は、上記の各々の鎖は、1つもしくは2つの原子および/または基  $L^4$  によって任意に割り込まれ、必要に応じて置換されたヘテロ脂肪族鎖を形成してもよい。具体例には、必要に応じて置換された、 $-L^4CH_2-$ 鎖、 $-CH_2L^4CH_2-$ 鎖、 $L^4(CH_2)_2-$ 鎖、 $-CH_2L^4(CH_2)_2-$ 鎖、 $-(CH_2)_2L^4CH_2-$ 鎖、 $-L^4(CH_2)_3-$ 鎖、および  $-(CH_2)_2L^4(CH_2)_2-$ 鎖が挙げられる。A 1 k 1 によって表される脂肪族鎖またはヘテロ脂肪族鎖上に存在し得る適切な置換基には、ハロゲン原

子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、もしくはヨウ素原子）、またはヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例えば、メトキシまたはエトキシ）、チオール、 $C_{1-6}$ アルキルチオ（例えば、メチルチオまたはエチルチオ）、アミノ、もしくは置換アミノ基、から選択される、1、2、3、またはそれ以上の置換基が挙げられる。置換アミノ基には、 $-NHR^4$ 基および $-N(R^4)_2$ 基が含まれ、ここで $R^4$ は、上記で定義される通りの直鎖または分枝のアルキル基である。2つの $R^4$ 基が存在する場合、これらは同じかまたは異なってもよい。Alk<sup>1</sup>によって表される置換鎖の具体例には、1、2、または3つのハロゲン原子（例えば、フッ素原子）によって置換された、先に記載された特定の鎖、例えば、 $-CH(CF_3)-$ 、 $-C(CF_3)_2-$ 、 $-CH_2CH(CF_3)-$ 、 $-CH_2C(CF_3)_2-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 、および $-C(CF_3)_2CH_2$ のタイプの鎖が挙げられる。

#### 【0022】

本発明の化合物において、 $R^1$ によって表されるアルコキシ基には、メトキシ基やエトキシ基などの、直鎖または分枝の $C_{1-6}$ アルコキシ基が含まれる。

#### 【0023】

$R^1$ は、必要に応じて置換された脂環式基として式(1)の化合物中に存在する場合、必要に応じて置換された $C_{3-10}$ 脂環式基とすることができる。具体例には、 $C_{3-10}$ シクロアルキル（例えば、 $C_{3-7}$ シクロアルキル）基、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル（例えば、 $C_{3-7}$ シクロアルケニル）基、または $C_{3-10}$ シクロアルキニル（例えば、 $C_{3-7}$ シクロアルキニル）基が挙げられる。

#### 【0024】

$R^1$ によって表される、必要に応じて置換されたヘテロ脂環式基には、 $R^1$ について先に記載された通りであるが各々の基がさらに、1、2、3、または4つのヘテロ原子または先に定義されたヘテロ原子含有基 $L^2$ を含む、必要に応じて置換された脂環式基が含まれる。

#### 【0025】

$R^1$ によって表される、必要に応じて置換されたポリ脂環式基には、必要に応じて置換された、 $C_{7-10}$ ビーもしくはトリシクロアルキル基、または $C_{7-10}$ ビー

もしくはトリシクロアルケニル基が含まれる。R<sup>1</sup>によって表される、必要に応じて置換されたポリヘテロ脂環式基には、先に定義された通りであるが各々の基がさらに、1、2、3、または4つのL<sup>2</sup>原子または基を含む、必要に応じて置換されたポリシクロアルキル基が含まれる。

#### 【0026】

R<sup>1</sup>脂環式基、ポリ脂環式基、ヘテロ脂環式基、およびポリヘテロ脂環式基の具体例には、必要に応じて置換された、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、2-シクロブテン-1-イル基、2-シクロペンテン-1-イル基、3-シクロペンテン-1-イル基、アダマンチル基、ノルボルニル基、ノルボルネニル基、ピロリン（例えば、2-または3-ピロリニル）基、ピロリジニル基、ピロリジノン基、オキサゾリジニル基、オキサゾリジノン基、ジオキソールアニル（例えば、1, 3-ジオキソールアニル）基、イミダゾリニル（例えば、2-イミダゾリニル）基、イミダゾリジニル基、ピラゾリニル（例えば、2-ピラゾリニル）基、ピラゾリジニル基、チアゾリニル基、チアゾリジニル基、ピラニル（例えば、2-または4-ピラニル基）、ピペリジニル基、ピペリジノン基、1, 4-ジオキサニル基、モルホリニル基、モルホリノン基、1, 4-ジチアニル基、チオモルホリニル基、ピペラジニル基、1, 3, 5-トリチアニル基、オキサジニル（例えば2H-1, 3-, 6H-1, 3-, 6H-1, 2-, 2H-1, 2-, または4H-1, 4-オキサジニル）基、イソキサジニル基、オキサチアジニル（例えば、1, 2, 5または1, 2, 6-オキサチアジニル）基、または1, 3, 5-オキサジアジニル基が含まれる。

#### 【0027】

R<sup>1</sup>脂環式基、ポリ脂環式基、ヘテロ脂環式基、またはポリヘテロ脂環式基に存在する任意の置換基には、R<sup>5</sup>によって表される、1、2、3、またはそれ以上の置換基が含まれる。ここでR<sup>5</sup>は、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子）、またはC<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、メチルまたはエチル）、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルなどの、ハロメチルまたはハロエチル）、ヒドロキシル、C<sub>1-</sub>

<sub>6</sub>アルコキシ（例えば、メトキシまたはエトキシ）、ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシ（例えば、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシなどの、ハロメトキシまたはハロエトキシ）、チオール、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ（例えば、メチルチオまたはエチルチオ）、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-CSN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-COR<sup>4</sup>、-CSN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)COR<sup>4</sup>、-N(R<sup>4</sup>)CSR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)CSN(R<sup>4</sup>)、および-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>基から選択される。これらの置換基において、基R<sup>4</sup>は、存在する場合には、水素原子、または上記で定義される通りの直鎖もしくは分枝のアルキル基である。1つより多くのR<sup>4</sup>基が置換基に存在する場合、各々の基は同じかまたは異なってもよい。置換基は、R<sup>1</sup>基において、任意の利用可能な炭素原子に存在することができ、または適切であれば、任意の窒素原子に存在することができる。

#### 【0028】

式(1)の化合物において、基R<sup>1</sup>によって表される、必要に応じて置換された芳香族基には、例えば、1、2、3、またはそれ以上の-L<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>L<sup>3</sup>(R<sup>c</sup>)<sub>q</sub>原子または基によって必要に応じて置換された、単環式または二環式融合環C<sub>6-12</sub>芳香族基（例えば、フェニル基、1-または2-ナフチル基、1-または2-テトラヒドロナフチル基、インダニル基、またはインデニル基）が含まれる。ここで、L<sup>2</sup>、L<sup>3</sup>、p、およびqは上記で定義されたとおりであり、R<sup>c</sup>は上記で定義されたとおりであるが、L<sup>2</sup>およびL<sup>3</sup>が各々共有結合でありpが0である場合水素原子ではない。

#### 【0029】

式(1)の化合物において、基R<sup>1</sup>またはHetによって表される、必要に応じて置換されたヘテロ芳香族基には、例えば、必要に応じて置換されたC<sub>1-9</sub>ヘテロ芳香族基（これは、例えば、酸素原子、硫黄原子、または窒素原子から選択される、1、2、3、または4つのヘテロ原子を含有する）が含まれる。一般に、ヘテロ芳香族基は、例えば、単環式または二環式融合環ヘテロ芳香族基とすることができる。単環式ヘテロ芳香族基には、例えば、5または6員のヘテロ芳香族基（これは、酸素原子、硫黄原子、または窒素原子から選択される、1、2、

3、または4つのヘテロ原子を含有する)が含まれる。二環式ヘテロ芳香族基には、例えば、9～13員融合環ヘテロ芳香族基(これは、酸素原子、硫黄原子、または窒素原子から選択される、1、2、またはそれ以上のヘテロ原子を含有する)が含まれる。

#### 【0030】

これらのタイプのヘテロ芳香族基の具体例には、必要に応じて置換された、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、N-C<sub>1-6</sub>アイミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾール、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、1, 3, 5-トリアジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、ベンゾフリル、[2, 3-ジヒドロ]-ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾピラニル、[3, 4-ジヒドロ]ベンゾピラニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、ピリド[3, 4-b]ピリジル、ピリド[3, 2-b]ピリジル、ピリド[4, 3-b]ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリニル、およびイミジル(例えば、スクシンイミジル、フタルイミジル、または1, 8-ナフタルイミジルなどのナフタルイミジル)が挙げられる。

#### 【0031】

R<sup>1</sup>ヘテロ芳香族基に存在することができる適切な置換基には、先に定義された通りの、1、2、3、またはそれ以上の-L<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>L<sup>3</sup>(R<sup>c</sup>)<sub>q</sub>原子もしくは基が含まれる。

#### 【0032】

式(1)の化合物において、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>によって表され、R<sup>1</sup>によって表される芳香族基またはヘテロ芳香族基上に存在することができる置換基の例には、



原子または基 $-L^2(CH_2)_pLR^c$ 、 $-L^2(CH_2)_pR^c$ 、 $-L^2R^c$ 、 $-(CH_2)_pR^c$ 、および $-R^c$ が含まれる。ここで、 $L^2$ 、 $(CH_2)_p$ 、 $L$ 、および $R^c$ は上記で定義されたとおりである。このような置換基の具体例には、 $-L^2CH_2L^2R^c$ 基、 $-L^2CH(CH_3)L^3R^c$ 基、 $-L^2(CH_2)_2L^3R^c$ 基、 $-2CH_2R^c$ 基、 $-L^2CH(CH_3)R^c$ 基、 $-L^2(CH_2)_2R^c$ 基、 $-CH_2R^c$ 基、 $-CH(CH_3)R^c$ 基、および $-(CH_2)_2R^c$ 基が含まれる。

### 【0033】

従って、本発明の化合物において、 $R^a$ および $R^b$ のそれぞれ、ならびに $R^1$ 芳香族基もしくはヘテロ芳香族基上の置換基（存在する場合）は、例えば、水素原子、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子）、または $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ -プロピル、 $n$ -ブチル、または $t$ -ブチル）基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例えば、メチルアミノまたはエチルアミノ）基、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル（例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、または $-C(OH)(CF_3)_2$ ）基、カルボキシ $C_{1-6}$ アルキル（例えば、カルボキシエチル）基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ（例えば、メチルチオまたはエチルチオ）基、カルボキシ $C_{1-6}$ アルキルチオ（例えば、カルボキシメチルチオ、2-カルボキシエチルチオ、または3-カルボキシプロピルチオ）基、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例えば、メトキシまたはエトキシ）基、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルコキシ（例えば、2-ヒドロキシエトキシ）基、ハロ $C_{1-6}$ アルキル（例えば、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ ）基、ハロ $C_{1-6}$ アルコキシ（例えば、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ ）基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例えば、メチルアミノまたはエチルアミノ）基、アミノ（ $-NH_2$ ）基、アミノ $C_{1-6}$ アルキル（例えば、アミノメチルまたはアミノエチル）基、 $C_{1-6}$ ジアルキルアミノ（例えば、ジメチルアミノまたはジエチルアミノ）基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ $C_{1-6}$ アルキル（例えば、エチルアミノエチル）基、 $C_{1-6}$ ジアルキルアミノ $C_{1-6}$ アルキル（例えば、ジエチルアミノエチル）基、アミノ $C_{1-6}$ アルコキシ（例えば、アミノエトキシ）基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ $C_{1-6}$ アルコキシ（例えば、メチルアミノエトキシ）基、 $C_{1-6}$ ジアルキルアミノ $C_{1-6}$ アルコキシ（例えば、ジメチルアミノエトキシ、ジエチルアミノエトキシ、イソプロピルアミノエト

キシ、またはジメチルアミノプロポキシ) 基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、ヒドロキシル ( $-\text{OH}$ ) 基、ホルミル [ $\text{HC}(\text{O})-$ ] 基、カルボキシ ( $-\text{CO}_2\text{H}$ ) 基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$  基、 $\text{C}_{1-6}$  アルカノイル (例えば、アセチル) 基、チオール ( $-\text{SH}$ ) 基、チオ  $\text{C}_{1-6}$  アルキル (例えば、チオメチルまたはチオエチル) 基、スルホン ( $-\text{SO}_3\text{H}$ ) 基、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルスルホン (例えば、メチルスルホン、アミノスルホン ( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) 基、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノスルホン (例えば、メチルアミノスルホンまたはエチルアミノスルホン) 基、 $\text{C}_{1-6}$  ジアルキルアミノスルホン (例えば、ジメチルアミノスルホンまたはジエチルアミノスルホン) 基、フェニルアミノスルホン基、カルボキシアミド ( $-\text{CONH}_2$ ) 基、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノカルボニル (例えば、メチルアミノカルボニルまたはエチルアミノカルボニル) 基、 $\text{C}_{1-6}$  ジアルキルアミノカルボニル (例えば、ジメチルアミノカルボニルまたはジエチルアミノカルボニル) 基、アミノ  $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノカルボニル (例えば、アミノエチルアミノカルボニル) 基、 $\text{C}_{1-6}$  ジアルキルアミノ  $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノカルボニル (例えば、ジエチルアミノエチルアミノカルボニル) 基、アミノカルボニルアミノ基、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルアミノ (例えば、メチルアミノカルボニルアミノまたはエチルアミノカルボニルアミノ) 基、 $\text{C}_{1-6}$  ジアルキルアミノカルボニルアミノ (例えば、ジメチルアミノカルボニルアミノまたはジエチルアミノカルボニルアミノ) 基、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノカルボニル  $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノ (例えば、メチルアミノカルボニルメチルアミノ) 基、アミノチオカルボニルアミノ基、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノチオカルボニルアミノ (例えば、メチルアミノチオカルボニルアミノまたはエチルアミノチオカルボニルアミノ) 基、 $\text{C}_{1-6}$  ジアルキルアミノチオカルボニルアミノ (例えば、ジメチルアミノチオカルボニルアミノまたはジエチルアミノチオカルボニルアミノ) 基、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノチオカルボニル  $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノ (例えば、エチルアミノチオカルボニルメチルアミノ) 基、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルスルホンアミノ (例えば、メチルスルホンアミノまたはエチルスルホンアミノ) 基、 $\text{C}_{1-6}$  ジアルキルスルホンアミノ (例えば、ジメチルスルホンアミノまたはジエチルスルホンアミノ) 基、アミノスルホンアミノ ( $-\text{NH}\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) 基、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノスルホンアミノ (例

例えば、メチルアミノスルホニルアミノまたはエチルアミノスルホニルアミノ) 基、 $C_{1-6}$ ジアルキルアミノスルホニルアミノ (例えば、ジメチルアミノスルホニルアミノまたはジエチルアミノスルホニルアミノ) 基、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ (例えば、アセチルアミノ) 基、アミノ $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ (例えば、アミノアセチルアミノ) 基、 $C_{1-6}$ ジアルキルアミノ $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ (例えば、ジメチルアミノアセチルアミノ) 基、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ $C_{1-6}$ アルキル (例えば、アセチルアミノメチル) 基、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ $C_{1-6}$ アルキルアミノ (例えば、アセトアミドエチルアミノ) 基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ (例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、または $t$ -ブトキシカルボニルアミノ) 基から選択することができる。

#### [ 0 0 3 4 ]

He t によって表されるヘテロ芳香族基上に存在する任意の置換基には、各々原子または基 $R^6$ から選択される 1、2、3、またはそれ以上の置換基が含まれる。ここで、 $R^6$ は $-R^{6a}$ または $-Alk^3(R^{6a})_n$ であり、 $R^{6a}$ はハロゲン原子、またはアミノ ( $-NH_2$ )、置換アミノ、ニトロ、シアノ、アミジノ、ヒドロキシル ( $-OH$ )、置換ヒドロキシル、ホルミル、カルボキシル ( $-CO_2H$ )、エステル化カルボキシル、チオール ( $-SH$ )、置換チオール、 $-COR^7$  [ここで、 $R^7$ は $-Alk^3(R^{6a})_n$ 、アリール、またはヘテロアリール基である]、 $-CSR^7$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^7$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SCNH_2$ 、 $-CONHR^7$ 、 $-CSNHR^4$ 、 $-CON[R^7]_2$ 、 $-CSN(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R^7$ 、 $-N(SO_2R^7)_2$ 、 $-NH(R^4)SO_2NH_2$ 、 $-N(R^4)SO_2NHR^7$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)COR^7$ 、 $-N(R^4)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)CSN(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)CSR^7$ 、 $-N(R^4)C(O)OR^7$ 、 $-SO_2NHet^1$  [ここで、 $-NHet^1$ は、1つ以上の他の $-O-$ もしくは $-S-$ 原子、または $-N(R^4)-$ 、 $-C(O)-$ 、もしくは $-C(S)-$ 基を必要に応じて含有する、必要に応じて置換された $C_{5-7}$ シクロアミノ基である]、 $-CONHet^1$ 、 $-CSNHet^1$ 、 $-N(R^4)SO_2NHet^1$ 、 $-N(R^4)CONHet^1$ 、 $-N(R^4)CSNHet^1$ 、 $-SO_2N(R^4)Het^2$  [ここで、 $Het^2$ は

、1つ以上の $-O-$ もしくは $-S-$ 原子、または $-N(R^4)-$ 、 $-C(O)-$ または $-C(S)-$ 基を必要に応じて含有する、必要に応じて置換された単環式 $C_{5-7}$ 炭素環式基である]、 $-CON(R^4)Het^2$ 、 $-CSN(R^4)Het^2$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)Het^2$ 、 $-N(R^4)CSN(R^4)Het^2$ 、アリール、またはヘテロアリール基であり； $Alk^3$ は、直鎖または分枝の $C_{1-6}$ アルキレン、 $C_{2-6}$ アルケニレン、もしくは $C_{2-6}$ アルキニレン鎖であり、必要に応じて、1、2、または3つの $-O-$ もしくは $-S-$ 原子、または $-S(O)_n$  [ここで、 $n$ は整数1または2である]、もしくは $-N(R^8)-$ 基 [ここで $R^8$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル (例えば、メチルもしくはエチル基) である] が鎖内に存在し；そして $m$ は、0または整数1、2、もしくは3である。2つの $R^4$ または $R^7$ 基が上記の置換基の1つに存在する場合、 $R^4$ または $R^7$ 基は同じかまたは異なってもよいことが理解される。

#### 【0035】

基 $-Alk^3(R^{6a})_m$ において、 $m$ が整数1、2、または3である場合、置換基 (複数または単数)  $R^{6a}$ は、 $-Alk^3$ における任意の適切な炭素原子上に存在することができることが理解される。1つより多くの $R^{6a}$ 置換基が存在する場合、これらは同じかまたは異なってもよく、そして $-Alk^3$ の同じ原子かまたは異なる原子に存在することができる。 $m$ が0であり、かつ $R^{6a}$ が存在しない場合は、 $Alk^3$ によって表されるアルキレン、アルケニレン、またはアルキニレン鎖は、アルキル、アルケニル、またはアルキニル基になることは明らかである。

#### 【0036】

$R^{6a}$ は、置換アミノ基である場合、基 $-NHR^7$  [ $R^7$ は上で定義される通り]、または基 $-N(R^7)_2$ などとすることができる。ここで、各 $R^7$ 基は同じかまたは異なる。

#### 【0037】

$R^{6a}$ は、ハロゲン原子である場合、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子などである。

#### 【0038】

R<sup>6a</sup>は、置換ヒドロキシル基または置換チオール基である場合、それぞれ、基 -OR<sup>7</sup>、あるいは、-SR<sup>7</sup>基もしくは -SC(=NH)NH<sub>2</sub>基などとする事ができる。

#### 【0039】

基R<sup>6a</sup>によって表されるエステル化カルボキシル基には、式-CO<sub>2</sub>Alk<sup>4</sup>の基が含まれる。ここで、Alk<sup>4</sup>は直鎖または分枝であり、必要に応じて置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、s-ブチル基、またはt-ブチル基）；C<sub>6-12</sub>アリールC<sub>1-8</sub>アルキル基（例えば、必要に応じて置換された、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、または2-ナフチルメチル基）；C<sub>6-12</sub>アリール基（例えば、必要に応じて置換された、フェニル、1-ナフチル、または2-ナフチル基）；C<sub>6-12</sub>アリールオキシC<sub>1-8</sub>アルキル基（例えば、必要に応じて置換された、フェニルオキシメチル、フェニルオキシエチル、1-ナフチル-オキシメチル、または2-ナフチルオキシメチル基）；必要に応じて置換された、C<sub>1-8</sub>アルカノイルオキシC<sub>1-8</sub>アルキル基（例えば、ピバロイルオキシメチル、プロピオニルオキシエチル、またはプロピオニルオキシプロピル基）；あるいは、C<sub>6-12</sub>アロイルオキシC<sub>1-8</sub>アルキル基（例えば、必要に応じて置換された、ベンゾイルオキシエチルまたはベンゾイルオキシプロピル基）である。Alk<sup>4</sup>基に存在する任意の基には、上記のR<sup>6a</sup>置換基が含まれる。

#### 【0040】

Alk<sup>3</sup>は、置換基内に存在するかまたは置換基として存在する場合、メチレン、エチレン、n-プロピレン、i-プロピレン、n-ブチレン、i-ブチレン、s-ブチレン、t-ブチレン、エテニレン、2-プロペニレン、2-ブテニレン、3-ブテニレン、エチニレン、2-プロピニレン、2-ブチニレン、または3-ブチニレン鎖などとしてすることができ、必要に応じて、1、2、または3つの-O-もしくは-S-原子、または-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、もしくは-N(R<sup>8</sup>)-基が鎖内にあってもよい。

#### 【0041】

基  $R^{6a}$  または  $R^7$  によって表されるアリールもしくはヘテロアリール基には、基  $R^1$  および  $Het^1$  について上記に記載される通りの、単環式または二環式の必要に応じて置換された  $C_{6-12}$  芳香族基または  $C_{1-9}$  ヘテロ芳香族基が含まれる。

【0042】

芳香族基およびヘテロ芳香族基は、適宜、任意の炭素原子またはヘテロ原子（例えば、窒素原子）を介して、式（1）の化合物の残り部分に結合することができる。

【0043】

$-NHet^1$  または  $-Het^2$  が置換基  $R^6$  の部分を形成する場合、各々は、例えば、必要に応じて置換された、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、またはチアゾリジニル基とすることができる。さらに、 $Het^2$  は、例えば、必要に応じて置換されたシクロペンチルまたはシクロヘキシル基であってもよい。 $-NHet^1$  または  $-Het^2$  に存在することができる任意の置換基には、上記の  $R^5$  置換基が含まれる。

【0044】

$R^6$  によって表される特に有用な原子または基には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、もしくはヨウ素原子、または  $C_{1-6}$  アルキル（例えば、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ -プロピル、 $n$ -ブチル、または $t$ -ブチル）基、必要に応じて置換されたフェニル基、ピリジル基、ピロリル基、フリル基、チアゾリル基、もしくはチエニル基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ（例えば、メチルアミノまたはエチルアミノ）基、 $C_{1-6}$  ヒドロキシアルキル（例えば、ヒドロキシメチル、またはヒドロキシエチル）基、カルボキシ  $C_{1-6}$  アルキル（例えば、カルボキシエチル）基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ（例えば、メチルチオまたはエチルチオ）基、カルボキシ  $C_{1-6}$  アルキルチオ（例えば、カルボキシメチルチオ、2-カルボキシエチルチオ、または3-カルボキシプロピルチオ）基、 $C_{1-6}$  アルコキシ（例えば、メトキシまたはエトキシ）基、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルコキシ（例えば、2-ヒドロキシエトキシ）基、必要に応じて置換されたフェノキシ、ピリジルオキシ、チアゾリルオキシ、フェニルチオ、もしくはピリジルチオ、 $C_{5-7}$  シクロアルコキシ（例えば、シクロペンチルオキシ）、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル（例えば、トリ

フルオロメチル) 基、ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシ (例えば、トリフルオロメトキシ) 基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ (例えば、メチルアミノまたはエチルアミノ) 基、アミノ (—NH<sub>2</sub>) 基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル (例えば、アミノメチルまたはアミノエチル) 基、C<sub>1-6</sub>ジアルキルアミノ (例えば、ジメチルアミノまたはジエチルアミノ) 基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル (例えば、エチルアミノエチル) 基、C<sub>1-6</sub>ジアルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル (例えば、ジエチルアミノエチル) 基、アミノC<sub>1-6</sub>アルコキシ (例えば、アミノエトキシ) 基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルコキシ (例えば、メチルアミノエトキシ) 基、C<sub>1-6</sub>ジアルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルコキシ (例えば、ジメチルアミノエトキシ、ジエチルアミノエトキシ、イソプロピルアミノエトキシ、またはジメチルアミノプロポキシ) 基、フタルイミドもしくはナフタルイミドなどのイミド (例えば、1, 8-ナフタルイミド) 基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、ヒドロキシル (—OH) 基、ホルミル [HC (O) —] 基、カルボキシル (—CO<sub>2</sub>H) 基、—CO<sub>2</sub>Alk<sup>4</sup>基 [Alk<sup>4</sup>は上記で定義される通り]、C<sub>1-6</sub>アルカノイル (例えば、アセチル) 基、必要に応じて置換されたベンゾイル基、チオール (—SH) 基、チオC<sub>1-6</sub>アルキル (例えば、チオメチルまたはチオエチル) 基、—SC(=NH)NH<sub>2</sub>基、スルホニル (—SO<sub>3</sub>H) 基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル (例えば、メチルスルホニル) 基、必要に応じて置換されたフェニルスルホニル基、アミノスルホニル基 (—SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル (例えば、メチルアミノスルホニルまたはエチルアミノスルホニル) 基、C<sub>1-6</sub>ジアルキルアミノスルホニル (例えば、ジメチルアミノスルホニルまたはジエチルアミノスルホニル) 基、フェニルアミノスルホニル基、カルボキサミド (—CONH<sub>2</sub>) 基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル (例えば、メチルアミノカルボニルまたはエチルアミノカルボニル) 基、C<sub>1-6</sub>ジアルキルアミノカルボニル (例えば、ジメチルアミノカルボニルまたはジエチルアミノカルボニル) 基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル (例えば、アミノエチルアミノカルボニル) 基、C<sub>1-6</sub>ジアルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル (例えば、ジエチルアミノエチルアミノカルボニル) 基、アミノカルボニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルアミノ (例えば、メチルアミノカルボニルアミノまたはエチルアミノカルボニルアミノ

）基、 $C_{1-6}$ ジアルキルアミノカルボニルアミノ（例えば、ジメチルアミノカルボニルアミノまたはジエチルアミノカルボニルアミノ）基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例えば、メチルアミノカルボニルメチルアミノ）基、アミノチオカルボニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノチオカルボニルアミノ（例えば、メチルアミノチオカルボニルアミノまたはエチルアミノチオカルボニルアミノ）基、 $C_{1-6}$ ジアルキルアミノチオカルボニルアミノ（例えば、ジメチルアミノチオカルボニルアミノまたはジエチルアミノチオカルボニルアミノ）基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノチオカルボニル $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例えば、エチルアミノチオカルボニルメチルアミノ）基、 $-\text{CONHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ（例えば、メチルスルホニルアミノまたはエチルスルホニルアミノ）基、 $C_{1-6}$ ジアルキルスルホニルアミノ（例えば、ジメチルスルホニルアミノまたはジエチルスルホニルアミノ）基、必要に応じて置換されたフェニルスルホニルアミノ、アミノスルホニルアミノ（ $-\text{NH}\text{SO}_2\text{NH}_2$ ）基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニルアミノ（例えば、メチルアミノスルホニルアミノまたはエチルアミノスルホニルアミノ）基、 $C_{1-6}$ ジアルキルアミノスルホニルアミノ（例えば、ジメチルアミノスルホニルアミノまたはジエチルアミノスルホニルアミノ）基、必要に応じて置換されたモルホリンスルホニルアミノまたはモルホリンスルホニル $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、必要に応じて置換されたフェニルアミノスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ（例えば、アセチルアミノ）基、アミノ $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ（例えば、アミノアセチルアミノ）基、 $C_{1-6}$ ジアルキルアミノ $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ（例えば、ジメチルアミノアセチルアミノ）基、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ $C_{1-6}$ アルキル（例えば、アセチルアミノメチル）基、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例えば、アセトアミドエチルアミノ）基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ（例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、または $t$ -ブトキシカルボニルアミノ）基、または必要に応じて置換されたベンジルオキシ、ピリジルメトキシ、チアゾリルメトキシ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ $C_{1-6}$ アルキル（例えば、ベンジルオキシカルボニルアミノエチル）基、ベンジルチオ、ピリジルメチルチオ、またはチアゾ



リルメチルチオ基が含まれる。

#### 【0045】

上記の特に有用なR<sup>6</sup>置換基において、任意の置換基の参照は、主に、記載された基の芳香族部分またはヘテロ芳香族部分にすることが意図される。従って、例えば、このような基は、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>の各々について上記に記載される特定の原子または基によって、必要に応じてモノー、ジー、またはトリー置換とすることができる。

#### 【0046】

所望の場合には、2つのR<sup>6</sup>置換基が互いに結合し、環状エーテル（例えば、メチレンジオキシまたはエチレンジオキシなどのC<sub>1-6</sub>アルキレンジオキシ基）などの環式基を形成してもよい。

#### 【0047】

2つ以上のR<sup>6</sup>置換基が存在する場合、これらは同じ原子および／または基である必要はないことが理解される。一般的に、置換基は、H e tによって表されるヘテロ芳香族基の任意の利用可能な環の位置に存在することができる。

#### 【0048】

式(1)の化合物における特定の置換基の存在は、化合物に塩形成能を与えることができる。適切な塩には、薬学的に許容可能な塩、例えば、無機酸または有機酸由来の酸付加塩、ならびに無機塩基および有機塩基由来の塩が含まれる。

#### 【0049】

酸付加塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、アルキルスルホン酸塩（例えば、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、またはイソチオン酸塩）、アリールスルホン酸塩（例えば、p-トルエンスルホン酸塩、ベシレート、またはナプシレート）、リン酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、および安息香酸塩が含まれる。

#### 【0050】

無機塩基または有機塩基由来の塩には、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、マグネシウム塩またはカ

ルシウム塩)、および有機アミン塩(例えば、モルホリン塩、ピペリジン塩、ジメチルアミン塩、またはジエチルアミン塩)が含まれる。

【0051】

本発明による化合物の特に有用な塩には、薬学的に許容可能な塩、特に、酸付加薬学的許容可能な塩が含まれる。

【0052】

本発明の化合物のRは、好ましくは $-CO_2H$ 基である。

【0053】

本発明の化合物において、 $Alk^1$ によって表される脂肪族鎖が存在する場合には、これは好ましくは $-CH_2-$ 鎖である。

【0054】

式(1)の化合物における $Alk^2$ は、好ましくは $-CH_2-$ 鎖であり、そしてmは好ましくは整数1である。このタイプの化合物において、 $Alk^2$ およびRが結合した炭素原子はキラル中心を形成し、好ましくはL配置である。

【0055】

式(1)の化合物における $R^2$ は、好ましくは水素原子である。

【0056】

本発明の化合物における $R^3$ は、好ましくは水素原子である。

【0057】

一般に、本発明の化合物において、 $-(Alk^1)_r(L^1)_s$ は、好ましくは $-CH_2O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、または $-CON(R^4)-$ であり、特に $-CONH-$ である。

【0058】

一般に、本発明の化合物において、基 $R^1$ は、好ましくは必要に応じて置換された芳香族基またはヘテロ芳香族基である。これらのタイプの特に有用な基には、必要に応じて置換されたフェニル、ピリジル、またはピリミジニル基であって、特に、置換基が存在する場合には、上記の通り、原子または基 $-L^2(CH_2)_pL^3(R^c)_q$ であるものが含まれる。各々の置換基は、任意の利用可能な環炭素原子、または窒素原子に存在することができる。

## 【0059】

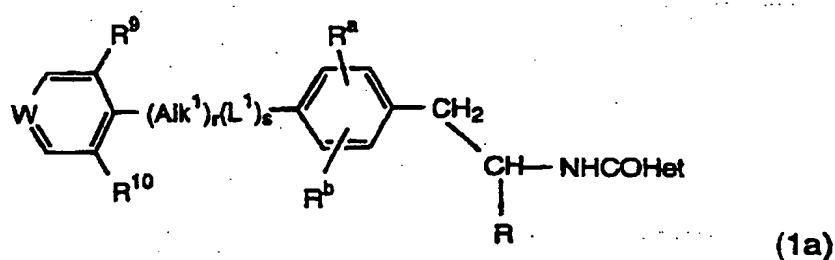
式(1)の化合物におけるHetによって表されるヘテロ芳香族基は、好ましくは、酸素原子、硫黄原子、または窒素原子から選択される、1、2、または3つのヘテロ原子を含有する、必要に応じて置換されたC<sub>3-5</sub>単環式ヘテロ芳香族基である。このタイプの特に有用な基には、必要に応じて置換されたピロリル基およびピリジル基が含まれる。Hetによって表される特に有用なヘテロ芳香族基には、必要に応じて置換された3-または4-ピリジル基、特に2-モノ置換された3-もしくは4-ピリジル、または2, 6-ジ置換された3-もしくは4-ピリジル基が含まれる。これらにおいて、そして一般に基Hetにおいて、任意の置換基が存在する場合には、上記の通り、好ましくは原子または基R<sup>6</sup>である。

## 【0060】

本発明による特に有用な化合物のクラスは、式(1a)：

## 【0061】

〔化4〕



## 【0062】

およびその塩、溶媒和物、水和物、およびN-オキシドを有する。ここで、-W=は-CH=または-N=であり；R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は同じかまたは異なって、各々上記で一般的に特に定義される通りの-L<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>L<sup>3</sup>(R<sup>c</sup>)<sub>q</sub>原子または基であり；そしてAlk<sup>1</sup>、r、L<sup>1</sup>、s、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R、およびHetは、上記に一般的に特に定義されるとおりである。

## 【0063】

式(1)の化合物に存在する基に関して上記に記載された種々の選択は、式(

1) の化合に存在する場合、同じ基に対して均一に適用されることが理解される。

#### 【0064】

さらに、式 (1 a) の化合物において、 $-(A1k1)_r(L1)_s-$  は、好ましくは、 $-CH_2O-$  基または  $-CON(R4)-$  基であり、そして特に  $-CONH-$  基である。Het は、好ましくは必要に応じて置換されたピロリル基、または特に必要に応じて置換されたピリジル基である。

#### 【0065】

式 (1 a) の特に有用な化合物は、Het が、2-モノ置換された3-もしくは4-ピリジル基、または2, 6-ジ置換された3-もしくは4-ピリジル基の化合物である。

#### 【0066】

式 (1 a) の化合物において、 $R^9$  または  $R^{10}$  のうちの片方が例えば水素原子であり、他方が置換基  $L^2(CH_2)_pL^3(Rc)_q$  とすることができる (ここで、 $Rc$  は共有結合ではなく、 $p$  は 0 である) が、好ましくは  $R^9$  および  $R^{10}$  は各々置換基  $-L^2(CH_2)_pL^3(Rc)_q$  ( $Rc$  は上記で定義されるとおり) である。特に有用な  $R^9$  または  $R^{10}$  置換基には、水素原子もしくはハロゲン原子 (特に、フッ素原子または塩素原子)、またはメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-COCH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CO_2H$ 、または  $-CO_2CH_3$  基が含まれる。

#### 【0067】

本発明による特に有用な化合物には、以下が含まれる：

2-チオ (S-2, 5-ジメトキシフェニル) ニコチノイル- (N-2, 6-ジクロロベンゾイル) -L-4-アミノフェニルアラニン；

2-チオ (S-2, 5-ジメトキシフェニル) ニコチノイル- (N-2, 6-ジクロロベンゾイル) -L-4-アミノフェニルアラニン；

N- (3, 5-ジクロロ-4-ピコリル) -N'- (3, 5-ジクロロ-4-アミノフェニルアラニン；

N- (2-クロロニコチノイル) -N'- (3, 5-ジクロロ-4-ピコリル)

—L—4—アミノフェニルアラニン；

O—(2, 6—ジクロロベンジル)—N—(4—アセチル—1, 2, 5—トリメチル—3—ピロイル)—L—チロシン；

(N'—3, 5—ジクロロイソニコチノイル)—N—{([3—ピリジニルメチル]チオ)イソニコチノイル}—L—4—アミノフェニルアラニン；

N—(4—アセチル—1, 2, 5—トリメチル—1H—ピロール—3—カルボニル)—N'—(3, 5—ジクロロ—4—ピコリル)—L—4—アミノフェニルアラニン；

ならびに、それらの塩、溶媒和物、水和物、およびN—オキシド。

#### 【0068】

本発明による化合物は、 $\alpha 4$ インテグリンの有効かつ選択的な阻害剤である。化合物がこの様式で作用する能力は、本明細書中以下に記載の実施例に記載されるもの等の試験を使用して、簡単に決定することができる。本明細書中の式(1a)の化合物のように、本発明の特定の化合物において、化合物は有利に選択的な $\alpha 4 \beta 1$ 阻害剤である。

#### 【0069】

化合物は細胞接着の調節に使用され、特に、白血球の溢出が役割を担う炎症に関する疾患または障害の予防および処置に使用される。そして本発明は、このような使用及びこのような疾患または障害を処置するための医薬品の製造のための化合物の使用に及ぶ。

#### 【0070】

このタイプの疾患または障害には、炎症性関節炎（例えば、慢性関節リウマチ、脈管炎または多皮膚筋炎（polydermatomyositis））、多発性硬化症、移植片拒絶、糖尿病、炎症性皮膚炎（例えば、乾癬または皮膚炎）、喘息、および炎症性腸疾患が含まれる。

#### 【0071】

本発明による化合物は、疾患の予防および処置のために薬学的組成物として投与されてもよい。そして本発明のさらなる特徴によれば、本発明者らは、式(1)の化合物を、1つ以上の薬学的に許容可能なキャリア、賦形剤、または希釈剤

とともに含有する、薬学的組成物を提供する。

【0072】

本発明による薬学的組成物は、経口、頬、非経口、鼻腔、局所、もしくは直腸投与に適切な形態をとることができ、または吸入もしくはガス注入による投与に適切な形態をとってもよい。

【0073】

経口投与用に、本発明の薬学的組成物は、薬学的に許容可能な賦形剤（例えば、結合剤（例えば、ゼラチン化前（pregelatinised）トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、またはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、ラクトース、微晶質セルロース、またはリン酸水素カルシウム）；滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、またはシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプンまたはグリシン酸ナトリウム）；あるいは湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム））を用いて慣用の手段によって調製された、錠剤、舐剤、またはカプセル剤などの形態をとることができる。錠剤は、当該分野において周知の方法によって被膜化されてもよい。経口投与用の液体調製物は、例えば、溶液、シロップ、または懸濁剤の形態をとってもよく、または使用前に水もしくは他の適切なビヒクルと構成されるための乾燥産物として提供してもよい。このような液体調製物は、薬学的に許容可能な添加剤（例えば、懸濁化剤、乳化剤、非水性ビヒクル、および保存剤）を用いて慣用の手段によって調製されてもよい。調製物はまた、緩衝塩、香味剤、着色剤、および甘味剤を適切に含有してもよい。

【0074】

経口投与用の調製物は、活性化化合物を制御放出させるために、適切に処方することができる。

【0075】

頬投与用に、本発明の化合物は、慣用の様式で処方された錠剤またはトローチ錠の形態をとってもよい。

【0076】

式（1）の化合物は、注射による（例えば、ボーラス注射または注入による）

非経口投与のために処方することができる。注射用の処方物は、単位投与形態（例えば、ガラスアンプル）または複数用量容器（例えば、ガラスバイアル）で提供することができる。注射用の組成物は、油性または水性ビヒクルにおける懸濁液、溶液、または乳液などの形態をとることができる、そして懸濁剤、安定化剤、保存剤、および／または分散剤などの処方剤を含むことができる。あるいは、有効成分は、使用前に適切なビヒクル（例えば、滅菌した発熱物質を含まない水）と組み合わせるための粉末形態であってもよい。

#### 【0077】

上記の処方物に加えて、式（1）の化合物はまた、デポ調製物として処方されてもよい。このような長期作用処方物は、移植によってまたは筋肉内注射によって投与することができる。

#### 【0078】

経鼻投与または吸入による投与のために、本発明で使用する化合物は、安定な噴霧剤（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適切なガスもしくはガスの混合物）を使用して、加圧封入のためのエアロゾルスプレーの状態の形態で、またはネブライザーの形態で、便利に送達される。

#### 【0079】

化合物は、所望される場合、有効性分を含有する1つ以上の単位用量形態を含み得るバックまたはディスペンサーデバイス中に提供することができる。バックまたはディスペンサーデバイスには、投与のための使用説明書が添付されてもよい。

#### 【0080】

特定の状態の予防または処置に必要な本発明の化合物の量は、選択された化合物および処置されるべき患者の状態に依存して変化する。しかし、一般的に、1日用量は、経口投与もしくは頬投与については約 $100\text{ ng/kg} \sim 100\text{ mg/kg}$ 、例えば、約 $0.01\text{ mg/kg} \sim 40\text{ mg/kg}$ 体重、非経口投与については約 $10\text{ ng/kg} \sim 50\text{ mg/kg}$ 体重、および経鼻投与または吸入もしくはガス注入による投与については、約 $0.05\text{ mg} \sim 1000\text{ mg}$ 、例え

ば約0.5mg～約1000mgの範囲とすることができる。

# 【0081】

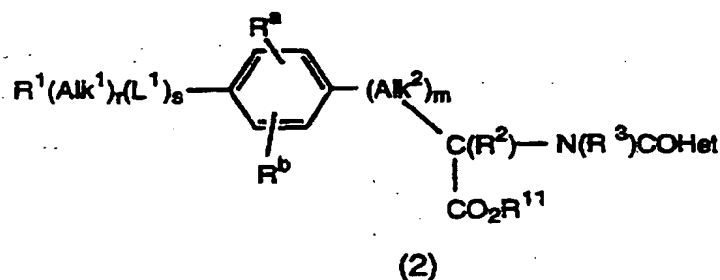
本発明の化合物は、以下に一般的に記載され、そしてより詳細には本明細書中以下の実施例に記載されるように、多数のプロセスによって調製することができる。以下のプロセスの記述において、記号R、R<sup>1</sup>～R<sup>3</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、L<sup>1</sup>、Alk<sup>1</sup>、Alk<sup>2</sup>、m、r、s、およびHetは、記述された式で使用される場合、他に示されない限り、式(1)に関して上記に記載される基を表すことが理解されるべきである。下記の反応において、反応性官能基（例えば、ヒドロキシ基、アミノ基、チオ基、またはカルボキシ基）が最終産物中に所望される場合、反応においてこれらが不所望な関与をすることを回避するために、これらを保護することを必要とすることがある。慣用の保護基が標準的な実施方法により使用されてもよい〔例えば、Green, T. W. 「Protective Groups in Organic Synthesis」、John WileyおよびSons, 1991を参照のこと〕。ある場合には、式(1)の化合物の合成において脱保護が最終工程であってもよく、そして本明細書中以下に記載の本発明によるプロセスが、このような保護基の除去に及ぶことが理解されるべきである。

# 【0082】

従って、本発明のさらなる特徴によれば、式(1)の化合物は、式(2)：

# 【0083】

# 【化5】



# 【0084】

のエステルの加水分解によって得ることができる。ここで、R<sup>11</sup>はアルキル基で



ある。

【0085】

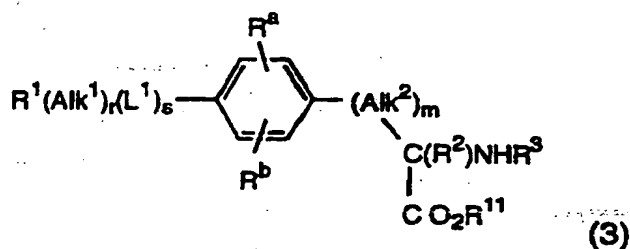
加水分解は、 $R^{11}$ の性質に応じて酸または塩基（例えば、トリフルオロ酢酸などの有機酸、または水酸化リチウムなどの無機塩基）のいずれかを使用して、必要に応じて、アミド（例えば、ジメチルホルムアミドなどの置換アミド）、エーテル（例えば、テトラヒドロフランまたはジオキサンなどの環式エーテル）、あるいはアルコール（例えば、メタノール）などの水性有機溶媒中で、周囲温度付近で行なうことができる。所望の場合、このような溶媒の混合物を使用してもよい。

【0086】

式（2）のエステルは、式（3）：

【0087】

【化6】



【0088】

（ここで、 $R^{11}$ は先に記載されたとおりである）のアミン又はその塩を、式（4）：

【0089】

【化7】



【0090】

の酸またはその活性誘導体とカップリングすることによって、調製してもよい。

## 【0091】

式(4)の酸の活性誘導体には、無水物、エステル、およびハロゲン化物が含まれる。特定のエステルには、ペンタフルオロフェニルまたはスクシニルエステルが含まれる。

## 【0092】

カップリング反応は、このタイプの反応のための標準的な条件を使用して行なうことができる。従って、例えばこの反応は、アミド(例えば、ジメチルホルムアミドなどの置換アミド)、エーテル(例えば、テトラヒドロフランなどの環式エーテル)、またはハロゲン化炭化水素(例えば、ジクロロメタン)などの不活性有機溶媒等の溶媒中で、低温(例えば、約-30℃~約周囲温度)で、必要に応じて、トリエチルアミン、ピリジン、またはジメチルアミノピリジンなどのアミン、もしくはN-メチルモルホリンなどの環式アミンなどの有機塩基等の塩基の存在下で行なうことができる。

## 【0093】

式(4)の酸が使用される場合、反応はさらに、縮合剤(例えば、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドまたはN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのジイミド)の存在下で、有利にはN-ヒドロキシ化合物(例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどのN-ヒドロキシトリアゾール)などの触媒の存在下で、行ってもよい。あるいは、酸を、式(3)のアミンとの反応の前に、例えばクロロギ酸エチルなどのクロロギ酸エステルと反応させてもよい。

## 【0094】

式(2)、(3)、および(4)の中間体、または式(1)の化合物は、芳香族基もしくはヘテロ芳香族基に置換体を導入するか、またはこれらのタイプの基に存在する置換基を改変するよう操作することができる。代表的には、このような操作は、アルキル化反応、アリール化反応、ヘテロアリール化反応、アシル化反応、チオアシル化反応、ハロゲン化反応、スルホニル化反応、ニトロ化反応、ホルミル化反応、またはカップリング反応などを使用する、標準的な置換アプローチを含むことができる。あるいは、存在する置換基は、酸化反応、還元反応、

または切断反応などによって改変されてもよい。このような反応の具体例は下記に提供される。これらが基  $R^1(A1k1)_r(L1)_s-$  の生成に関連して記載される場合、各々の反応は、 $R^5$  および/または  $R^6$  置換体を適切に導入または改変するためにも使用することが出来ることは理解されるであろう。

#### 【0095】

従って、1つの例において、 $R^1(A1k1)_r(L1)_s-$  が  $-L^1H$  基である化合物は、試薬  $R^1(A1k1)_rX$  を使用して、アルキル化、アリール化、またはヘテロアリール化することができる。ここで、 $R^1$  は水素原子以外であり、 $X$  は、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子、または塩素原子）などの脱離原子または基、あるいはアルキルスルホニルオキシ（例えば、トリフルオロメチルスルホニルオキシ）基もしくはアリールスルホニルオキシ（例えば、 $p$ -トルエンスルホニルオキシ）基などのスルホニルオキシ基である。

#### 【0096】

反応は、アミド（例えば、ジメチルホルムアミドなどの置換アミド）、またはエーテル（例えば、テトラヒドロフランなどの環状エーテル）などの双極性非プロトン性溶媒において、炭酸塩（例えば、炭酸カルシウムもしくは炭酸カリウム）、アルコキシド（例えば、カリウム  $t$ -ブトキシド）、または水素化物（例えば、水素化ナトリウム）などの塩基の存在下で実施され得る。

#### 【0097】

別の実施態様において、 $R^1(A1k1)_r(L1)_s$  が  $-L^1H$  基または水素原子である化合物は、例えば周囲温度にて、ハロゲン化炭化水素（例えば、ジクロロメタンまたは四塩化炭素）またはアミド（例えば、ジメチルホルムアミド）などの溶媒中で、水素化物（例えば、水素化ナトリウム）またはアミン（例えば、トリエチルアミンまたは $N$ -メチルモルホリン）などの塩基の存在下で、アシル化またはチオアシル化によって（例えば、試薬  $R^1(A1k1)_rL^1X$  [ここで、 $L^1$  は  $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、または  $N(R^4)C(S)-$  基] との反応によって）、あるいは、例えば上記の式(2)のエステルの調製について記載される通りの、 $R^1(A1k1)_rCO_2H$ 、 $R^1(A1k1)_4CO_2SH$ 、またはその活性誘導体との反応によって、官能化することができる。

## 【0098】

さらなる例において、化合物は、例えば周囲温度にて、アミド（例えば、ジメチルホルムアミドなどの置換アミド）などの溶媒中で、水素化ナトリウムなどの無機塩基等の塩基の存在下で、試薬  $R^1(A1k^1)_r(L^1)Hal$  [ここで  $L^1$  は  $-S(O)-$  または  $-SO_2-$  であり、そして  $Hal$  は塩素原子などのハロゲン原子である] との反応による、 $R^1(A1k^1)_r(L^1)_s$  が  $-OH$  基である化合物のスルホン化によって得ることが出来る。

## 【0099】

別の例において、 $R^1(A1k^1)_r(L^1)_s$  が  $-L^1H$  基である化合物は、ホスフィン（例えば、トリフェニルホスフィン）および活性化剤（例えば、ジエチル、ジイソプロピルもしくはジメチルアゾジカルボキシレート）の存在下で、テトラヒドロフランなどの溶媒中で、試薬  $R^1OH$ （ここで、 $R^1$  は水素原子以外である）または  $R^1A1k^1OH$  とカップリングされ、 $R^1(A1k^1)_rO-$  基を含む化合物を生成してもよい。

## 【0100】

さらなる例において、式（1）の化合物におけるエステル基  $-CO_2R^4$  または  $-CO_2A1k^4$  は、基  $R^4$  または  $A1k^4$  の性質に応じて、酸触媒性加水分解または塩基触媒性加水分解により、対応する酸  $[-CO_2H]$  に変換されてもよい。酸触媒性加水分解または塩基触媒性加水分解は、有機酸または無機酸、例えば水性溶媒中のトリフルオロ酢酸又はジオキサン等の溶媒中の塩酸などの鉱酸又は水性メタノール等の水性アルコール中の水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物での処理により、達成することができる。

## 【0101】

第2の例において、式（1）の化合物の  $-OR^7$  [ここで  $R^7$  は、メチル基などのアルキル基を表す] 基は、低温（例えば、約  $-78^\circ C$ ）にて、ハロゲン化炭化水素（例えば、ジクロロメタン）などの溶媒中での三臭化ホウ素との反応により、対応するアルコール  $-OH$  に切断することができる。

## 【0102】

アルコール  $[-OH]$  基はまた、周囲温度付近～還流温度で、ギ酸アンモニウ

ム、シクロヘキサジエン、または水素の存在下、エタノールなどの溶媒中で、炭素等の支持体上のパラジウムのような金属触媒を使用して、対応する $-OCH_2R^7$ 基 ( $R^7$ はアリール基である) の水素化によって得てもよい。別の例において、 $-OH$ 基は、メタノールなどの溶媒中で、例えば複合体金属水素化物 (例えば、リチウムアルミニウム水素化物もしくは水素化ホウ素ナトリウム) を使用して、対応するエステル [ $-CO_2Alk^4$ もしくは $CO_2R^4$ ]、またはアルデヒド [ $-CHO$ ] から、還元によって生成してもよい。

#### 【0103】

別の例において、式 (1) の化合物のアルコール $-OH$ 基は、ホスフィン (例えば、トリフェニルホスフィン) および活性化剤 (例えば、ジエチルー、ジイソプロピルー、またはジメチルアゾジカルボキシレート) の存在下で、テトラヒドロフランなどの溶媒中で、試薬 $R^7OH$ とのカップリングによって、対応する $-OR^3$ 基に変換することができる。

#### 【0104】

式 (1) の化合物のアミノスルホニルアミノ [ $-NH-SO_2NH_2$ ] 基は、別の例において、上昇温度 (例えば、還流温度) で、ピリジンなどの有機塩基の存在下での対応するアミン [ $-NH_2$ ] とスルファミドとの反応によって得ることができる。

#### 【0105】

さらなる例において、アミン ( $-NH_2$ ) 基は、周囲温度で、必要な場合は酢酸などの酸の存在下で、ハロゲン化炭化水素 (例えば、ジクロロメタン)、ケトン (例えば、アセトン)、またはアルコール (例えば、エタノール) などの溶媒中でのアルデヒドおよび水素化ホウ素 (例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムもしくはシアノ水素化ホウ素ナトリウム) を使用する還元性アルキル化プロセスを使用して、アルキル化することができる。

#### 【0106】

さらなる例において、式 (1) の化合物のアミン [ $-NH_2$ ] 基は、周囲温度で、アルコール (例えば、エタノール) などの溶媒中でのヒドラジンとの反応によって、対応するイミドから加水分解によって得てもよい。

## 【0107】

別の例において、ニトロ  $[-NO_2]$  基は、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン）またはアルコール（例えば、メタノール）などの溶媒中で、金属性触媒（例えば、炭素などの支持体上でのパラジウム）の存在下で、水素などを使用する触媒性水素化により、あるいは、塩酸などの酸の存在下での金属（例えば、スズもしくは鉄）を使用する化学的還元により、アミン  $[-NH_2]$  基に還元してもよい。

## 【0108】

本発明の化合物における芳香族ハロゲン置換体は、テトラヒドロフランなどの溶媒中で、必要に応じて低温（ $-78^{\circ}C$  付近）で、リチウム塩基（例えば、 $n$ -ブチルまたは  $t$ -ブチルリチウム）などの塩基を用いたハロゲン-金属交換に供し、次いで、求電子剤で反応を停止することによって所望の置換基を導入してもよい。従って、例えばホルミル基は、ジメチルホルムアミドを求電子剤として使用することによって導入することができ；チオメチル基は、ジメチルジスルフィドを求電子剤として使用することによって導入することができる。

## 【0109】

別の実施態様において、本発明の化合物の硫黄原子は、例えば、リンカー基  $L^1$  に存在する場合、周囲温度にて、ハロゲン化炭化水素（例えば、ジクロロメタン）などの不活性溶媒中で、ペルオキシ酸（例えば、3-クロロペルオキシ安息香酸）などの酸化剤を使用して、対応するスルホキシドに酸化してもよい。

## 【0110】

式 (3) および (4) の中間体、 $R^1(A1k^1)_rX$ 、 $R^1(A1k^1)_rL^1X$ 、 $R^1(A1k^1)_rCO_2H$ 、 $R^1OH$ 、および  $R^1A1k^1OH$  は、いずれも公知の化合物であるか、公知の化合物の調製のために使用される類似のプロセスを使用することによって、ならびに／もしくは、公知の化合物を、以下の例示の部分において中間体の調製について特に記載されるもの等の、アルキル化、アシル化、アリール化及び本明細書に開示される他の操作の1以上によって処理することによって、公知の出発材料から調製することができる。

## 【0111】

式(1)の化合物のN-オキシドは、例えば、昇温中(例えば、70℃～80℃付近)で、酢酸などの酸の存在下で、酸化剤(例えば、過酸化水素)を使用して、対応する窒素塩基の酸化によって調製してもよく、あるいは、周囲温度で、溶媒(例えば、ジクロロメタン)中で、過酢酸などの過酸との反応によって調製してもよい。

#### 【0112】

式(1)の化合物の塩は、式(1)の化合物を、適切な溶媒または溶媒混合物(例えば、有機溶媒(例えば、ジエチルエーテルなどのエーテル)、またはアルコール(例えば、エタノール))中で適切な塩基と反応させることによって、慣用の手順を使用して調製することができる。

#### 【0113】

式(1)の化合物の特定の鏡像異性体を得ることが所望される場合、これは、鏡像異性体を分離するための任意の適切な慣用手順を使用して、対応する鏡像異性体の混合物から生成することができる。

#### 【0114】

従って、例えばジアステレオマー誘導体(例えば、塩)を、式(1)の鏡像異性体の混合物(例えば、ラセミ体)と、適切なキラル化合物(例えば、キラル塩基)との反応によって、生成することができる。次いで、ジアステレオマーは任意の慣用の手段によって(例えば、結晶化によって)分離され、所望の鏡像異性体は、例えばジアステレオマーが塩である場合には酸で処理することによって、回収することができる。

#### 【0115】

別の分離プロセスにおいて、式(1)のラセミ体は、キラル高速液体クロマトグラフィーを使用して分離してもよい。あるいは、所望であれば、特定の鏡像異性体は、上記のプロセスの1つにおいて適切なキラル中間体を使用することによって得てもよい。

#### 【0116】

以下の実施例は本発明を例示する。全ての温度は℃である。以下の略語を使用した：

EDC - 1-(3-ジメチルアミノプロピル) 3-エチカルボジイミド;  
DMF - ジメチルホルムアミド;  
HOBT - 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール;  
TFA - トリフルオロ酢酸;  
DCM - ジクロロメタン;  
BOC - tert-ブトキシカルボニル;  
MeOH - メタノール;  
tyr - チロシン;  
HetAr - ヘテロアリール;  
thioprop - チオプロリン;  
Me - メチル;  
DMSO - ジメチルスルホキシド;  
THF - テトラヒドロフラン;  
NMM - N-メチルモルホリン;  
Ph - フェニル;  
EtOAc - 酢酸エチル;  
LDA - リチウムジイソプロピルアミド  
Ar - アリール;  
pyr - ピリジン;  
Bu - ブチル;  
app - アパレント。

【0117】

中間体1

2-クロロニコチノイル-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン  
メチルエステル

O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン メチルエステル塩酸塩 (  
1.11g、2.84mmol)、2-クロロニコチン酸 (0.45g、2.8  
4mmol)、EDC (0.60g、3.13mmol)、HOBT (0.46  
g、3.41mmol、およびNMM (0.467ml、0.43g、4.26



mmol) のDCM (25ml) 溶液を、室温で24時間攪拌した。反応混合物を、DCM (50ml) と10%NaHCO<sub>3</sub>溶液 (30ml) とで分配した。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空下で溶媒を除去し、薄黄色の固体を得た。これをEtOAc/ヘキサンから再結晶化し、灰白色固体の表題化合物 (1.14g、81%) を得た。 $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 8.46 (1H, dd, J 2.0, 4.7Hz)、8.05 (1H, dd, J 2.0, 7.6Hz)、7.34 (2H, m)、7.25 (2H, m)、7.11 (2H, m)、6.96 (3H, m)、5.24 (2H, s)、5.06 (1H, m)、3.80 (3H, s)、および3.24 (2H, m)。

【0118】

#### 中間体2

2-チオ (S-2, 5-ジメトキシフェニル) ニコチノイル-O-(2, 6-ジクロロベンジル) -L-チロシン メチルエステル

O-(2, 6-ジクロロベンジル) -L-チロシン メチルエステル塩酸塩 (0.78g、2.0mmol)、EDC (0.42g、2.2mmol)、HOBT (0.32g、2.4mmol)、およびNMM (0.55ml、0.50g、5.0mmol) のDMF (10ml) 溶液を、2-チオ (2, 5-ジメトキシフェニル) ニコチン酸 (0.58g、2.0mmol) のDMF (2ml) 溶液で処理し、室温で16時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をEtOAc (50ml) と10%塩酸 (25ml) とで分配した。有機層を分離し、10%NaHCO<sub>3</sub>溶液 (30ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を真空下で除去し、黄色のオイルを得た。これを、クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; EtOAc/ヘキサン 1:1) によって精製し、白色泡沫の表題化合物 (1.14g、86%) を得た。 $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 8.39 (1H, dd, J 1.9, 4.7Hz)、7.85 (1H, dd, J 1.9, 7.7Hz)、7.47 (1H, d, J 7.6Hz)、7.37-6.81 (11H, m)、5.18 (2H, s)、5.09 (1H, m)、3.78 (6H, s)、3.53 (3H, s)、および3.25 (2H, m)。

【0119】

中間体 32-メルカプトニコチノイル-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン メチルエステル

O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン メチルエステル塩酸塩 (2.50 g、6.4 mmol)、2-メルカプトニコチン酸 (0.99 g、6.4 mmol)、およびNMM (1.41 ml、1.29 g、12.8 mmol) のDMF (10 ml) 溶液を、室温で64時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をDCM (30 ml) および水 (25 ml) とで分配した。水層をDCM (30 ml) で抽出し、そして合わせた有機層を10% NaHCO<sub>3</sub>溶液 (30 ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空下で溶媒を除去し、茶色のオイルを得た。これをクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; 勾配溶出、4:1 EtOAc /ヘキサン~100% EtOAc) によって精製し、黄色泡沫の表題化合物 (2.92 g、93%) を得た。 $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 8.71 (1H, dd, J 1.8, 7.6 Hz)、8.05 (1H, s)、7.61 (1H, dd, J 1.8, 6.1 Hz)、7.35 (2H, m)、7.33-7.19 (2H, m)、6.94 (2H, d, J 8.7 Hz)、5.22 (2H, s)、4.97 (1H, m)、3.74 (3H, s)、および3.21 (2H, m)。

【0120】

中間体 42-チオ (S-4-ピコリニル) ニコチノイル-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン メチルエステル

中間体 3 (0.50 g、1.0 mmol) および4-ピコリル クロリド塩酸塩 (0.17 g、1.0 mmol) のDCM (10 ml) 溶液を、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン (0.31 ml、0.31 g、2.0 mmol) で処理し、室温で5時間攪拌した。反応物を、水とDCMとで分配し、有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を真空下で除去し、黄色のゴムを得た。これをクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, EtOAc) によって精製し、薄黄色の固体を得た。これをEtOAc /ヘキサン (1:1) から再結晶化し、灰白色固体の表題化合物 (0.30 g、52%) を得た。 $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>)

) 8. 47 (2H, m)、7. 69 (1H, dd,  $J$  1. 8, 7. 7 Hz)、7. 38-7. 22 (6H, m)、7. 06 (3H, m)、6. 90 (2H, m)、6. 62 (1H, d,  $J$  7. 5 Hz)、5. 23 (2H, s)、5. 03 (1H, m)、4. 40 (2H, m)、3. 79 (3H, s)、3. 28 (1H, dd,  $J$  5. 8, 14. 1 Hz)、および3. 19 (1H, dd,  $J$  5. 4, 14. 1 Hz)。

## 【0121】

中間体52-チオ (S-2, 5-ジメトキシフェニル) ニコチノイル-L-4-アミノフェニルアラニン メチルエステル

4-アミノ-L-フェニルアラニン メチルエステル二塩酸塩 (0. 53 g、2. 0 mmol)、EDC (0. 42 g、2. 2 mmol)、HOBT (0. 32 g、2. 4 mmol)、およびNMM (0. 66 ml、0. 61 g、6. 0 mmol) のDMF (10 ml) 溶液を、2-チオ (2, 5-ジメトキシフェニル) ニコチン酸 (0. 58 g、2. 0 mmol) のDMF (2 ml) 溶液で処理し、室温で64時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をDCM (30 ml) と水 (20 ml) とで分配した。有機層を分離し、10% NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) 溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を真空下でエバポレートし、茶色のゴムを得た。これをクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; EtOAc) によって精製し、黄色泡沫の表題化合物 (0. 67 g、72%) を得た。 $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 8. 35 (1H, dd,  $J$  1. 8, 4. 8 Hz)、7. 81 (1H, dd,  $J$  1. 9, 7. 7 Hz)、7. 41 (1H, d,  $J$  7. 6 Hz)、7. 12 (1H, d,  $J$  3. 0 Hz)、7. 07-6. 81 (5H, m)、6. 49 (2H, d,  $J$  8. 4 Hz)、5. 00 (1H, m)、3. 76 (3H, s)、3. 74 (3H, s)、3. 55 (3H, s) および3. 14 (2H, m)。

## 【0122】

中間体62-チオ (S-2, 5-ジメトキシフェニル) ニコチノイル-(N-2, 6-ジクロロベンゾイル)-L-4-アミノフェニルアラニン メチルエステル

中間体5 (0.68 g、1.5 mmol) およびNMM (0.53 ml、0.49 g、4.8 mmol) のDCM (20 ml) 溶液を、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド (0.23 ml、0.33 g、1.6 mmol) で処理し、反応物を室温で16時間攪拌し、次いでDCM (50 ml) と10% NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (30 ml) とで分配した。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、溶媒を真空下で蒸発させ、灰白色固体を得た。これをEtOAc/ジエチルエーテル (2:1) で摩砕し、灰白色固体の表題化合物 (0.44 g、46%) を得た。 $\delta$  H (MeOH-d<sub>4</sub>) 8.28 (1H, dd,  $J$  1.8, 4.9 Hz)、7.70 (1H, dd,  $J$  1.8, 7.6 Hz)、7.58 (2H, d,  $J$  8.6 Hz)、7.48-7.38 (3H, m)、7.30 (2H, d,  $J$  8.6 Hz)、7.27 (1H, dd,  $J$  4.9, 7.7 Hz)、7.01 (1H, dd,  $J$  1.1, 2.3 Hz)、6.93 (2H, m)、4.87 (1H, m)、3.77 (3H, s)、3.75 (3H, s)、3.60 (3H, s)、3.32 (1H, m)、および3.13 (H, dd,  $J$  8.6, 14.0 Hz)。

### 【0123】

#### 中間体7

O-(2,6-ジクロロベンジル)-N-(4-アセチル-1,2,5-トリメチル-3-ピロイル)-L-チロシン メチルエステル

NMM (155 mg、169  $\mu$ l、1.54 mmol)、HOBT (227 mg、1.68 mmol)、4-アセチル-1,2,5-トリメチルピロール-3-カルボン酸 (300 mg、1.54 mmol)、およびEDC (295 mg、1.54 mmol) を、攪拌したO-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン メチルエステル塩酸塩 (546 mg、1.40 mmol) の乾燥DMF (15 ml) 溶液に順に添加した。反応物を、N<sub>2</sub>下で、室温で18時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をEtOAc (50 ml) と10%水性Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40 ml) とで分配した。層を分離し、水層をEtOAc (2×25 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を、5%水性塩酸 (20 ml)、10%水性Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 ml)、およびブライン (10 ml) で連続的に洗浄し、乾燥

( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させ、真空下で蒸発させた。得られた橙色の泡沫 (0.6 g) をクロマトグラフィー (シリカ; 50% EtOAc / ヘキサン  $\rightarrow$  100% EtOAc) にかき、白色泡沫の表題化合物 (380 mg, 51%) を得た;  $^1\text{Hnmr}$  ( $\text{d}^6\text{DMSO}$ ) 8.53 (1H, d,  $\underline{J}$  8 Hz, NH)、7.57–7.43 (3H, m's, アリール-H)、7.22 (2H, d,  $\underline{J}$  8.5 Hz)、アリール-H)、6.95 (2H, d,  $\underline{J}$  8.5 Hz, アリール-H)、5.18 (2H, br s,  $\text{CH}_2\text{-O}$ )、4.67 (1H, m,  $\alpha\text{-tyr-H}$ )、3.66 (3H, s,  $\text{Me-O}$ )、3.34 (3H, s,  $\text{Me-N}$ )、3.12 (1H, dd,  $\underline{J}$  4.1, 13.8 Hz,  $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ar}$ )、2.90 (1H, dd,  $\underline{J}$  11.3, 13.8 Hz,  $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ar}$ )、2.32 (3H, s,  $\text{MeCO}$ )、2.0 (3H, s, ピロール-Me)、および 1.94 (3H, s, ピロール-Me)。m/z (ES+60 V) 531 ( $\text{MH}^+$ , 100)、533 ( $\text{MH}^+$ , 75) 553 ( $\text{MNa}^+$ , 15%)。

[0124]

#### 中間体 8

#### 2-クロロニコチンル- (N-2, 6-ジクロロベンゾイル) -L-4-アミノフェニルアラニン メチルエステル

EDC (270 mg, 1.5 mmol) を、攪拌した (N-2, 6-ジクロロベンゾイル) -L-4-アミノフェニルアラニン メチルエステル (500 mg, 1.3 mmol)、2-クロロニコチン酸 (200 mg, 1.3 mmol)、HOBt (190 mg, 1.5 mmol)、および NMM (423  $\mu\text{l}$ , 3.9 mmol) の無水 DMF (2 ml) 溶液に 0℃ で添加した。DMF 溶液を室温で一晩攪拌し、次いで DMF を真空下で蒸発させた。残渣を DCM (50 ml) 中に取り出し、水 (3  $\times$  10 ml)、飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (2  $\times$  10 ml)、および水 (2  $\times$  10 ml) で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させ、真空下で蒸発させた。残渣をクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ ; 1:1 EtOAc : ヘキサン) によって精製し、白色泡沫の表題化合物 (450 mg, 80%) を得た。 $\delta\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )、8.50 (1H, m, pyr H)、8.05 (1H, d,  $\underline{J}$  9.2 Hz, pyr H)、7.58 (2H, d,  $\underline{J}$  8.5 Hz, ArH)、7.4

6 (1H, br s, NH)、7. 36-7. 24 (3H, m, 2ArH, 1pyrH)、7. 21 (2H, d,  $J$  8. 5Hz, 2 ArH)、7. 12 (1H, d,  $J$  6. 6Hz, NH)、5. 05-5. 18 (1H, m, CH $\alpha$ tyr)、3. 81 (3H, s, CO<sub>2</sub>Me)、および3. 39-3. 18 (2H, m, CH<sub>2</sub>Ar)。

【0125】

中間体9

メチル-2-チオ(S-アセテート)ニコチノイル-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン メチルエステル

中間体3 (370mg, 0. 76mmol) の無水DMF (2ml) 溶液を、水素化ナトリウム (油中60%, 33mg, 0. 83mmol) の無水DMF (3ml) 懸濁溶液に、0℃で添加した。混合物を室温で10分攪拌し、次いで0℃に再冷却した。メチル プロモアセテート (115mg, 0. 76mmol) を滴下し、次いで混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水 (0. 5ml) で反応を停止し、DMFを真空下で蒸発させた。残渣をEtOAcに溶解し、水 (3×10ml) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、真空下で蒸発させた。残渣をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; EtOAc/ヘキサン 1:1) によって精製し、白色固体の表題化合物 (360mg, 85%) を得た。 $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 8. 45 (1H, m, pyrH)、7. 71 (1H, d,  $J$  7. 7, pyrH)、7. 35 (2H, d,  $J$  7. 3Hz, 2ArH)、7. 28-6. 9 (6H, m, 5ArH, 1pyrH)、6. 71 (1H, d,  $J$  7. 5Hz, NH)、5. 24 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ar)、5. 08-5. 03 (1H, m, CH $\alpha$ , tyr)、3. 96 (2H, s, SCH<sub>2</sub>)、3. 78 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3. 71 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3. 31 (1H, dd,  $J$  14, 5. 4Hz, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Ar)、および3. 21 (1H, dd,  $J$  14, 5. 2Hz, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Ar)。

【0126】

中間体10

2-チオ(S-メチル)ニコチノイル-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-

Ｌーチロシン メチルエステル

EDC (540mg、3mmol) を、攪拌した (O-2, 6-ジクロロベンジル) -L-チロシンメチルエステル (1g、2.6mmol)、2メチルメルカプトニコチン酸 (433mg、2.6mmol)、HOBT (364mg、2.6mmol)、およびNMM (846 $\mu$ l、7.8mmol) の無水DMF (4ml) 溶液に、0℃で添加した。DMF溶液を室温で一晩攪拌し、次いでDMFを真空下で蒸発させた。残渣をDCM (70ml) に取り出し、水 (3 $\times$ 15ml)、飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (2 $\times$ 15ml)、および水 (3 $\times$ 15ml) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、真空下で蒸発させた。残渣をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; EtOAc) で精製し、白色固体の表題化合物 (1.2gm、92%) を得た。 $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 8.42 (1H、dd、J 1.7、4.8、1pyrH) (、7.67 (1H、dd、J 1.7、7.6、1pyrH)、7.31 (2H、d、J 8.5、ArH)、7.18 (1H、dd、J 2.3、8.5、ArH)、7.09 (3H、d、+ブロードピーク、J 8.6、2ArH、1NH)、6.97 (1H、m、1pyrH)、6.88 (2H、d、J 8.6、2ArH)、5.18 (2H、s、OCH<sub>2</sub>Ar)、4.96 (1H、m、CH $\alpha$ tyr)、3.72 (3H、s、OCH<sub>3</sub>)、3.25-3.04 (2H、m、CH<sub>2</sub>Ar)、および2.47 (3H、s、SCH<sub>3</sub>)。m/z (ESI、GOU) 505 (MH<sup>+</sup>)。

【0127】

中間体11

エチル3-(4-{[(4-メトキシベンジル) オキシ] カルボニル} フェニル)-2-[(ジフェニルメチレン) アミノ] プロパノエート

N-(ジフェニルメチレン) グリシン エチルエステル (6.6g、24.6mmol) および炭酸カリウム (6.8g、49mmol) を、4-メトキシベンジル-4-(プロモメチル) ベンゾエート (8.2g、24.6mmol) のアセトニトリル (200ml) 溶液に添加した。混合物を還流で一晩加熱し、次いで濾過し、溶媒を真空下で除去して、黄色のオイルの表題化合物 (13.55g) を得た。 $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>、300MHz) 7.8 (2H、d、J 9.0

Hz)、7.5 (10H, m)、7.3 (2H, d, J 9.0 Hz)、6.9 (2H, d)、6.6 (2H, m)、5.23 (2H, s)、4.1 (3H, m)、3.7 (3H, s)、3.2 (2H, m)、および1.2 (3H, m); m/z (ESI) 522 (MH<sup>+</sup>)。

【0128】

中間体12

エチル 2-アミノ-3-(4-{[(4-メトキシベンジル) オキシ] カルボニル} フェニル) プロパノエート

塩酸 (2M、15.83ml、1.5当量) を、中間体11 (11.0g、2.12mmol) のTHF (30ml) 溶液に添加した。20分後、反応混合物をNaHCO<sub>3</sub>でpH7に塩基性化し、溶媒を真空化で除去した。残渣をEtOAc (300ml) に取り出し、水 (200ml) およびブライン (200ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させ、真空下で蒸発させた。クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; EtOAc) により、黄色のオイルの表題化合物 (4.91g、65%) を得た。 $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 7.88 (2H, d, J 8.0 Hz)、7.4 (4H, dd)、7.0 (2H, d, J 8.0 Hz)、5.25 (2H, s)、4.05 (2H, q)、3.7 (3H, s)、3.57 (1H, t)、2.87 (2H, m) および1.1 (3H, t)、m/z (ESI) 358 (MH<sup>+</sup>)。

【0129】

中間体13

エチル-2-{[(2-クロロ-3-ピリジニル) カルボニル] アミノ}-3-(4-{[(4-メトキシベンジル) オキシ] カルボニル} フェニル) プロパノエート

EDC;HCl (591mg、3.08mmol) およびHOBT (416mg、3.08mmol) を、中間体12 (1.0g、2.8mmol)、2-クロロニコチン酸 (450mg、2.86mmol)、およびNMM (370 $\mu$ l、3.36mmol) のDMF (30ml) 溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をEtOAc (300ml) とN



aHCO<sub>3</sub>溶液 (300ml) とで分配した。有機層をクエン酸 (10%、2×200ml)、NHCO<sub>3</sub>溶液 (200ml)、およびブライン (300ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させ、真空下で濃縮し、黄色のオイルの表題化合物 (1.36g、98%) を得た。δH (CDCl<sub>3</sub>、300MHz) 9.12 (1H、d、J 8.0Hz)、8.47 (1H、m)、7.91 (2H、d、J 8.0Hz)、7.6 (1H、dd)、7.45 (5H、m)、6.95 (2H、d、J 8.0Hz)、4.67 (1H、m)、4.15 (2H、m)、3.75 (3H、s)、3.31 (1H、m)、3.23 (1H、m) および1.17 (3H、s) ; m/z (ESI) 497 (MH<sup>+</sup>)。

[0130]

中間体14

エチル 2- { [ (2-クロロ-3-ピリジニル) カルボニル] アミノ } -3- [4- (カルボキシル) フェニル] プロパノエート

TFA (20ml) を中間体13 (1.36g、2.75mmol) のトルエン (20ml) 溶液に添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。得られた白色固体を再結晶化 (EtOAc/ヘキサン) し、表題化合物 (1.04g、100%) を得た。δH (CDCl<sub>3</sub>、300MHz) 12.84 (1H、br s)、9.1 (1H、d、J 8.0Hz)、8.47 (1H、m)、7.87 (2H、d、J 8.0Hz)、4.1 (2H、m)、3.2 (1H、m)、3.07 (1H、m) および1.17 (3H、m) ; m/z (ESI) 377 (MH<sup>+</sup>)。

[0131]

中間体15

エチル 2- { [ (2-クロロ-3-ピリジニル) カルボニル] アミノ } -3- (4- { (2,6-ジクロロアニリノ) カルボニル } フェニル) プロパノエート

四塩化炭素 (5ml) を、中間体14 (1.04g、2.76mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.87g、3.31mmol) のアセトニトリル懸濁液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。2,6-ジクロロアニリ

ン (0.89 g, 5.52 mmol) および NMM (455  $\mu$ l, 4.14 mmol) を添加し、混合物を室温で 48 時間さらに攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を水と EtOAc とで分配した。水層を EtOAc で抽出 ( $\times 2$ ) し、合わせた有機抽出物を水 ( $\times 2$ ) および飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> ( $\times 2$ ) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; EtOAc/ヘキサン 50:50) により表題化合物 (924 mg) を得た。 $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8.46 (1H, s)、8.05 (1H, d, J 7.4 Hz)、7.89 (2H, d, J 7.9 Hz)、7.69–7.10 (8H, m) 5.11 (1H, dt, J 6.7, 5.8 Hz)、4.25 (2H, q, J 7.1 Hz)、3.42 (1H, dd, J 13.9, 5.8 Hz)、3.31 (1H, dd, J 13.9, 5.8 Hz)、および 1.30 (3H, t, J 7.1 Hz)。

【0132】

#### 中間体 16

#### メチル 4- [2 (2, 6-ジクロロフェニル) -2-ヒドロキシルエチル] ベンゾエート

メチル 4- (ブロモメチル) ベンゾエート (2.0 g, 8.7 mmol) の THF (4.4 ml) 溶液を、1, 2-ジブロモエタン (80 mg) で活性化されたカット亜鉛ホイル (683 mg, 10.44 mmol) にゆっくりと添加した。室温で 3 時間攪拌した後、この溶液の 2 ml をシアン化銅 (396 mg, 4.4 mmol) および塩化リチウム (356 mg, 8.4 mmol) の THF (4 ml) 溶液に移し、-78° まで冷却した。この溶液を -20° まで暖め、次いで -78° に冷却し直した。次いで三フッ化ホウ素エーテレート (983  $\mu$ l, 8 mmol)、続いて 2, 6-ジクロロベンズアルデヒド (0.56 g, 3.2 mmol) の THF (1 ml) 溶液を添加した。反応を 2 時間攪拌し、次いで室温までゆっくりと暖めた。続いて水 (20 ml) を添加し、反応混合物を EtOAc (3  $\times$  25 ml) に抽出し、合わせた有機層を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; ヘキサン: EtOAc 4:1) により精製し、無色のオイルの表題化合物 (863 mg, 83%) を得た。

。  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 7. 95 (2H, m, ArH) 、 7. 93–7. 26 (4 H, m, ArH) 、 7. 17–7. 12 (1H, m, ArH) 、 5. 73–5. 65 (1H, m, CH) 、 3. 91 (3H, s, CO<sub>2</sub>Me) 、 3. 43 (1H 、 dd、  $J$  13. 5、 8. 4Hz、 CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>) および 3. 28 (1H, dd、  $J$  13. 5、 6. 3Hz、 CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>) 、  $m/z$  (ESI、 60V) 325 (M H<sup>+</sup>) 。

### 【0133】

#### 中間体17

メチル 4-[2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(2, 6-ジクロロフェニル)エチル]ベンゾエート

0° まで冷却した中間体16 (20g、6. 15mmol) のDCM (10ml) 溶液に、2, 4, 6-コリジン (2. 03ml、15. 39mmol) を添加した。15分後、tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (2. 12ml、9. 23mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いでDCM (100ml) で希釈し、そして1M塩酸 (50ml) 、水 (50ml) 、およびブライン (50ml) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、減圧下で蒸発させた。カラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; ヘキサン/EtOAc、5:1) によって精製し、薄ピンク色のオイルの表題化合物 (2. 67g、100%) を得た。 $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 7. 94 (2H, d、 $J$  6. 5Hz、ArH) 、 7. 33、7. 21 (4H, m, ArH) 、 7. 13–7. 07 (1H, m, ArH) 、 5. 58 (1H, dd、 $J$  9. 4、4. 6Hz、CH) 、 3. 90 (1H, s、CO<sub>2</sub>Me) 、 3. 46 (1H, dd、 $J$  13. 1、9. 4Hz、CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>) 、 3. 04 (1H, dd、 $J$  13. 1、4. 6Hz、CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>) 、 0. 74 (9H, s、Si<sup>t</sup>Bu) 、 -0. 31 (3H, s、Si<sup>m</sup>Me) および -0. 32 (3H, s、Si<sup>m</sup>Me) ;  $m/z$  (ESI、60V) 631 (MH<sup>+</sup>) 。

### 【0134】

#### 中間体18

4-[2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(2,

6ジクロロフェニル) エチル] ベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム (1MのTHF溶液、6.46ml、6.46mmol) を、中間体17 (2.67g、6.15mmol) のTHF (20ml) 氷冷溶液に添加した。反応混合物を1時間攪拌し、次いで水の添加によって反応を停止し、DCM (3×50ml) に抽出し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、減圧下で蒸発させた。カラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; ヘキサン/EtOAc、4:1) によって精製し、無色オイルの表題化合物 (2. g、87%) を得た。 $\delta$ H 7.32–7.06 (7H, m, ArH)、5.56 (1H, dd, J 9.3, 4.7 Hz, CH<sub>2</sub>CH)、4.65 (2H, d, J 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>O)、3.39 (1H, dd, J 13.2, 9.3 Hz, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>)、3.01 (1H, dd, J 13.2, 4.7 Hz, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>)、0.75 (9H, s, Si<sup>t</sup>Bu)、–0.29 (3H, s, SiMe) および–0.31 (3H, s, SiMe); m/z (ESI, 60V) 433 (MH<sup>+</sup>)。

【0135】

中間体194-[2-{[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ}-2-(2,6-ジクロロフェニル) エチル] ベンジルブロミド

トリフェニルホスフィン (843mg、3.21mmol) のDCM (2ml) 溶液を、四臭化炭素 (1.42g、3.73mmol) および中間体18 (1.10g、2.67mmol) のDCM (3ml) 溶液に添加し、室温で24時間攪拌した。エーテル (100ml) を添加し、形成した固形沈殿物を濾過により除去した。濾液を減圧下で蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; 8:1、ヘキサン:EtOAc) によって精製し、表題化合物 (1.20g、95%) を得た。 $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 7.32–7.07 (7H, m, ArH)、5.54 (1H, dd, J 9.5, 4.4 Hz, CH<sub>2</sub>CH)、4.49 (2H, s, CH<sub>2</sub>Br)、3.39 (1H, dd, J 13.2, 9.5 Hz, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>)、2.96 (1H, dd, J 13.2, 4.4 Hz, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>)、0.73 (9H, s, Si<sup>t</sup>Bu)、–0.31 (3H, s, SiMe) および–0.32 (3H, s, SiMe); m/z (ESI, 60V) 474 (M

H<sup>+</sup>)。

【0136】

中間体20

4-[2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]フェニルアラニンエチルエステル

-78°まで冷却したエチル N-(ジフェニルメチレン)グリシネート (2.63 g, 9.81 mmol) の THF (50 ml) 溶液に、リチウムジイソプロピルアミン (2M のヘプタン/THF/エチルベンゼン溶液、5.64 ml, 11.28 mmol) を添加した。溶液を45分間攪拌した。次いで、中間体19 (4.20 g, 8.92 mmol) の THF (20 ml) 溶液を滴下した。反応混合物を、-78°で2時間攪拌し、次いで室温まで暖めた。EtOAc (100 ml) を添加し、混合物を水 (75 ml) およびブライン (75 ml) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、減圧下で蒸発させた。次いで、残渣を酸性エタノールに取り出し、10分間攪拌した。次いで揮発性物質を除去し、残渣を EtOAc (150 ml) と飽和水性 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 ml) の間で分配した。水層を EtOAc で数回抽出し、合わせた有機層を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、減圧下で蒸発させた。残っている残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; EtOAc) によって精製し、無色のオイルの表題化合物 (3.95 g, 95%) を得た。δH (CDCl<sub>3</sub>) 7.32-7.05 (7H, m, ArH)、5.52 (1H, dd, J 9.4, 4.6 Hz, CHOSi)、4.18 (2H, q, J 7.1 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3.68 (1H, dd, J 7.9, 5.1 Hz, CHNH<sub>2</sub>)、3.35 (1H, dd, J 13.2, 9.4 Hz, CHOSiCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>)、3.07 (1H, dd, J 13.5, 5.1 Hz, CHNH<sub>2</sub>CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>)、2.95 (1H, dd, J 13.2, 4.6 Hz, CHOSiCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>)、2.95 (1H, dd, J 13.2, 4.6 Hz, CHOSiCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>)、2.82 (1H, dd, J 13.5, 7.9 Hz, CHNH<sub>2</sub>CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>)、1.53 (2H, br s, NH<sub>2</sub>)、1.27 (3H, t, J 7.1 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、0.74 (9H, s, Si<sup>t</sup>Bu) および 0.32 (6H, s, SiMe<sub>2</sub>) ; m/z (ESI, 60V) 496 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0137】

## 中間体21

{4-[2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]}-(N-2-クロロニコチノイル)フェニルアラニンエチルエステル

中間体20 (1.50g, 3.20mmol) および2-クロロニコチン酸 (504mg, 3.20mmol) のDCM (75ml) 溶液に、室温でNMM (386 $\mu$ l, 3.53mmol)、EDC (675mg, 3.53mmol)、およびHOBT (477mg, 3.53mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いでDCM (50ml) で希釈し、飽和水性Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50ml)、水 (50ml)、およびブライン (50ml) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、減圧下で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; EtOAc) によって精製し、白色固体の表題化合物 (1.72g, 85%) を得た。 $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 8.41-8.38 (1H, m, NH)、8.01-7.96 (1H, m, ArH)、7.29-6.97 (9H, m, ArH)、5.47 (1H, dd, J 9.2, 4.7Hz, CHOSi)、5.24-4.96 (1H, m, CHNH)、4.19 (2H, qd, J 7.1, 1.1Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3.34-3.14 (4H, m, CH<sub>2</sub> $\times$ 2)、1.27 (3H, td, J 7.1, 1.3Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、0.69 (s) および0.66 (s) ; 合わせて (9H, Si<sup>t</sup>Bu) ならびに-0.38 (s) および-0.40 (s) ; 合わせて (6H, SiMe<sub>2</sub>) ; 659 (M<sup>+</sup>+Na<sup>+</sup>) 。

## 【0138】

## 中間体22

(N-2-クロロニコチノイル)-4-[2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]フェニルアラニンエチルエステル

テトラブチルアンモニウム フロリド (1MのTHF溶液、4.7ml, 4.70mmol) を、中間体21 (1.50g, 2.35mmol) のTHF (75ml) 溶液に、室温で添加した。反応混合物を2時間攪拌し、次いでTHFを

除去し、残渣をEtOAcおよび水で分配した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させ、減圧下で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2 : \text{MeOH} : \text{DCM}$ , 5 : 95) で精製し、薄茶色のオイルの表題化合物 (1.03 g, 84%) を得た。 $\delta\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.31–8.29 (1H, m, NH)、7.86–7.82 (1H, m, ArH)、7.25–6.96 (9H, m, ArH)、5.54–5.49 (1H, m, CH)、4.94–4.88 (1H, m, CH)、4.11 (2H, qd,  $\text{J}$  7.1, 2.0 Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、3.28–3.03 (4H, m,  $2 \times \text{CH}_2$ ) および 1.19 (3H, td,  $\text{J}$  7.1, 1.1 Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、 $m/z$  (ESI, 60 V) 521 ( $\text{MH}^+$ )。

[0139]

#### 中間体 23

(N-2-クロロニコチノイル) - {4-[2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-オキソエチル]} フェニルアラニン エチルエステル

中間体 22 (300 mg, 0.58 mmol) のアセトン (20 ml) 溶液に、ジョーンズ試薬を橙色が持続するまで滴下した。i-プロピルアルコールを過剰量の試薬を使い果たすまで添加し、次いで溶液を飽和水性  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液の添加によって塩基性化した。次いで溶液をデカントにより固体から回収し、真空下でアセトンを除去した。次いで、残った水性溶液をエーテルで抽出 ( $\times 2$ ) し、合わせた有機層を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させ、減圧下で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ ; ヘキサン : EtOAc, 3 : 2) によって精製し、無色のオイルの表題化合物 (200 mg, 67%) を得た。 $\delta\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.40 (1H, dd,  $\text{J}$  4.8, 2.0 Hz)、7.94 (1H, dd,  $\text{J}$  7.7, 2.0 Hz)、7.38–7.11 (8H, m, ArH)、7.02 (1H, d,  $\text{J}$  7.5 Hz, ArH)、4.19 (2H, q,  $\text{J}$  7.2 Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、4.09 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ )、3.28 (1H, dd,  $\text{J}$  14.0, 5.9 Hz,  $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ )、3.18 (1H, dd,  $\text{J}$  14.0, 6.1 Hz,  $\text{CH}_\text{A}\text{CH}_\text{B}$ ) および 1.26 (5H, t,  $\text{J}$  7.2 Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ;  $m/z$  (ESI, 60 V) 519 ( $\text{MH}^+$ )。

## 【0140】

中間体24

メチル 4- [ (E) -2- (2, 6-ジクロロフェニル) エテニル] ベンゾ  
エート

p-トルエンスルホン酸 (100mg) を含有する中間体16 (2.0g、6.15mmol) のトルエン (25ml) 溶液をDean-Stark装置中で加熱し、4時間還流した。次いでトルエンを減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; ヘキサン: EtOAc、5:1) で精製し、灰白色固体の表題化合物 (1.64g、87%) を得た;  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 8.05 (2H、d、J 8.3Hz)、7.60 (2H、d、J 8.3Hz、ArH)、7.36 (2H、d、J 8.0Hz)、7.21 (2H、d、J 1.7Hz)、7.15-7.10 (1H、m)、および3.93 (3H、s、CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; m/z (ESI、60V) 329 (MH<sup>+</sup>) 。

## 【0141】

中間体25

4- [ (E) -2- (2, 6-ジクロロフェニル) エテニル] ベンジルアルコ  
ール

中間体24 (1.56g、5.08mmol) のTHF (20ml) 氷冷溶液に、水素化リチウムアルミニウム (1M のTHF溶液、5.34ml、5.34mmol) を添加した。反応混合物を30分間攪拌し、次いで水 (10ml) の添加により反応を停止した。得られた二相性溶液をCelite (商標) を用いて濾過し、次いでDCM (2×50ml) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、減圧下で蒸発させ、無色オイルの表題化合物 (1.5g、99%) を得、これは放置したら固化した。 $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>) 7.55 (2H、d、J 8.2Hz)、7.42-7.33 (4H、m)、7.20-7.08 (3H、m) および4.75 (2H、d、J 5.3Hz、CH<sub>2</sub>) ; m/z (ESI、60V) 301 (M<sup>+</sup>+Na<sup>+</sup>) 。

## 【0142】

中間体26



4- [(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)エテニル]ベンジルプロミ  
ド

トリフェニルホスフィン (1.58 g, 6.04 mmol) の DCM (10 ml) 溶液を、中間体 25 (1.40 g, 5.03 mmol) および四臭化炭素 (2.33 g, 7.04 mmol) の DCM (10 ml) 溶液に添加した。得られた溶液を 1 時間攪拌し、次いでエーテル (150 ml) で希釈し、得られた固体を濾過によって除去した。次いで濾液を減圧下で蒸発させ、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; ヘキサン: EtOAc, 6:1) で精製し、無色オイルの表題化合物 (1 g, 49%) を得た;  $\delta$  H (CDCl<sub>3</sub>) 7.55 (2H, d, J 8.3 Hz), 7.44-7.32 (3H, m), 7.23-7.09 (4H, m) および 4.53 (2H, s, CH<sub>2</sub>); m/z (ESI, 60 B) 342 (MH<sup>+</sup>)。

[0143]

中間体 27

4- [(E)-2-(2,6-ジクロロフェニル)エテニル]フェニルアラニン エチルエステル

-78° に冷却したエチル N-(ジフェニルメチレン)グリシネート (860 mg, 3.21 mmol) の THF (20 ml) 溶液に、リチウムジイソプロピルアミン (2M のヘプタン/THF/エチルベンゼン溶液, 1.68 ml, 3.36 mmol) を添加した。溶液を 45 分間攪拌した。中間体 26 (10 g, 2.92 mmol) の THF (2 ml) 溶液を添加し、得られた反応混合物を -78° で 2 時間攪拌し、次いで室温まで暖めた。EtOAc (100 ml) を添加し、混合物を水 (75 ml) およびブライン (75 ml) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、減圧下で蒸発させた。次いで、残渣を酸性エタノールに取り出し、1 時間攪拌した。次いで揮発性物質を除去し、残渣を EtOAc (150 ml) と飽和水性 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 ml) とで分配した。水層を EtOAc で数回抽出し、合わせた有機性物質を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、減圧下で蒸発させた。残った残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; EtOAc) で精製し、無色オイルの表題化合物 (860 mg, 81%) を得た。 $\delta$  H (CDCl<sub>3</sub>) 7

. 47 (2H, d,  $\underline{J}$  8. 1Hz)、7. 32 (2H, d,  $\underline{J}$  8. 1Hz)、  
 7. 21 (2H, d,  $\underline{J}$  8. 2Hz)、7. 19-6. 98 (3H, m)、  
 4. 18 (2H, q,  $\underline{J}$  7. 1Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、3. 71 (1H, dd,  $\underline{J}$  7. 8, 5. 3Hz, CH)、3. 10 (1H, dd,  $\underline{J}$  13. 5, 5. 3Hz,  $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ )、2. 88 (1H, dd,  $\underline{J}$  13. 5, 7. 8Hz,  $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ) および 1. 26 (3H, t,  $\underline{J}$  7. 1Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ;  $m/z$  (ESI, 60V) 364 ( $\text{MH}^+$ )。

[0144]

#### 中間体28

(N-2-クロロニコチノイル) -4- [(E)-2-(2, 6-ジクロロフェニル) エテニル] フェニルアラニン エチルエステル

中間体27 (860mg, 2. 36mmol) および2-クロロニコチン酸 (372mg, 2. 36mmol) のDCM (25ml) 溶液に、NMM (285  $\mu$ l, 2. 60mmol)、EDC (498mg, 2. 60mmol)、およびHOBT (352mg, 2. 60mmol) を添加した。得られた溶液を3時間攪拌し、次いでDCM (50ml) およびブライン (50ml) で希釈し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させ、減圧下で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ ; EtOAc) で精製し、薄黄色オイルの表題化合物 (1. 1g, 93%) を得た。 $\delta$  H ( $\text{CDCl}_3$ )、8. 43 (1H, dd,  $\underline{J}$  4. 8, 2. 0Hz)、8. 02 (1H, dd,  $\underline{J}$  7. 6, 2. 0Hz)、7. 46 (2H, d,  $\underline{J}$  8. 2Hz)、7. 34-6. 92 (9H, m)、5. 10-5. 03 (1H, m, CH)、4. 24 (2H, q,  $\underline{J}$  7. 1Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、3. 33 (1H, dd,  $\underline{J}$  13. 9, 5. 8Hz,  $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ )、3. 24 (1H, dd,  $\underline{J}$  13. 9, 5. 8Hz,  $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ) および 1. 30 (3H, t,  $\underline{J}$  7. 1Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ;  $m/z$  (ESI, 60V) 503. 5 ( $\text{MH}^+$ )。

[0145]

#### 中間体29

N-(2-クロロニコチノイル) -L-チロシン メチルエステル

EDC, HCl (2.11 g, 11 mmol) を、L-チロシンメチルエステル塩酸塩 (2.32 g, 10 mmol)、2-クロロニコチン酸 (1.58 g, 10 mmol)、HOBT (1.49 g, 11 mmol)、およびNMM (2.31 ml, 21 mmol) のDMF (50 ml) 混合溶液に添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣をEtOAc (300 ml) に溶解し、希HCl (100 ml)、飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (100 ml)、水 (3×100 ml)、およびブライン (50 ml) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、溶媒を真空下で除去し、黄色のゴムの表題化合物 (3.27 g, 9.8%) を得た。 $\delta$ H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9.21 (1H, s, OH)、9.03 (1H, d, J 7.9 Hz, CONH)、8.45 (1H, dd, J 4.8, 1.9 Hz, pyrH)、7.67 (1H, dd, J 7.4, 1.9 Hz, pyrH)、7.47 (1H, dd, J 7.5, 4.8 Hz, pyrH)、7.05 (2H, d, J 8.5 Hz, ArH)、6.67 (2H, d, J 8.5 Hz, ArH)、4.58 (1H, ddd, J 9.6, 7.9, 5.4 Hz, CH $\alpha$ )、3.65 (3H, s, CO<sub>2</sub>Me)、3.01 (1H, dd, J 13.9, 5.4 Hz, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Ar) および2.85 (1H, dd, J 13.9, 9.6 Hz, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Ar)、m/z (ESI, 60 V) 335 (MH<sup>+</sup>)。

[0146]

### 中間体30

N-(2-クロロニコチノイル)-O-(2,6-ジクロロベンゾイル)-L-チロシンメチルエステル

中間体29 (919 mg, 2.75 mmol) のDMF (10 ml) 溶液を、水素化ナトリウム (ミネラルオイル中60%、3.03 mmol, 121 mg) のDMF (20 ml) 懸濁液に0°で添加した。15分後、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド (414  $\mu$ l, 2.89 mmol) を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。水 (~5 ml) を添加し、溶媒を真空下で除去した。残渣をEtOAc (150 ml) に溶解し、水 (3×50 ml) およびブライン (50 ml) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、真空下で蒸発させた。カラムクロマト

グラフィー (SiO<sub>2</sub>; DCM/MeOH、98:2) により、白色泡沫の表題化合物 (1.10 g、79%) を得た;  $\delta$ H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9.12 (1H, d, J 7.6 Hz, CONH), 8.45 (1H, dd, J 4.8, 2.0 Hz, pyrH), 7.69–7.58 (4H, m, pyrH + Cl<sub>2</sub>ArH<sub>3</sub>), 7.46 (1H, dd, J 7.5, 4.9 Hz, pyrH), 7.43 (2H, d, J 8.4 Hz, ArH<sub>2</sub>), 7.23 (2H, d, J 8.5 Hz, ArH<sub>2</sub>), 4.73 (1H, m, CH $\alpha$ ), 3.68 (3H, s, CO<sub>2</sub>Me), 3.22 (1H, dd, J 13.9, 5.2 Hz, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Ar) および 3.02 (1H, dd, J 13.9, 10.1 Hz, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Ar); m/z (ESI, 60 V) 507 (MH<sup>+</sup>).

[0147]

#### 中間体 31

N-(2-クロロニコチノイル)-N-メチル-N'-(3,5-ジクロロ-4-ピコリル)-L-4-アミノフェニルアラニン メチルエステル

2-クロロニコチノイルクロリド (132 mg、0.75 mmol) を、N-メチル-N'-(3,5-ジクロロイソニコチニル)-L-4-アミノフェニルアラニン メチルエステル [N-Boc-N' フタロイル-4-アミノ-L-フェニルアラニンメチルエステルおよびヨウ化メチルから調製し、続いてヒドラジン-水和物で処理し、3,5-ジクロロイソニコチニルクロリドと反応させ、続いてBoc基を除去した] およびNMM (165  $\mu$ l、1.5 mmol) のDCM (10 ml) 溶液に添加した。混合物を室温1時間で攪拌し、次いでDCM (100 ml) で希釈し、希HCl (30 ml) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、真空下で蒸発させた。クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; EtOAc/ヘキサン、10:90) により、無色のゴムの表題化合物 (380 mg、9.7%) を得た。 $\delta$ H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, 405 K) 10.35 (1H, br s, CONH), 8.67 (2H, s, Cl<sub>2</sub>pyrH), 8.42 (1H, t, J 3.4 Hz, ClpyrH), 7.55 (2H, br d, J 7.2 Hz, ArH), 7.45–7.15 (4H, v br m, ArH+ClpyrH), 5.3 (1H, v br s, CH $\alpha$ ), 3.74 (3H, s, CO<sub>2</sub>

Me)、3.4-3.3 (1H, br m,  $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ar}$ )、3.16 (1H, dd,  $\text{J}$  14.4, 9.6 Hz,  $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ar}$ ) および 2.73 (3H, br s, NMe);  $\text{m/z}$  (ESI, 60 V) 521 ( $\text{MH}^+$ )。

【0148】

#### 中間体 32

[(S-2, 5-ジメトキシフェニル) スルホニル] ニコチノイル- $\text{O}$ -(2, 6-ジクロロベンジル)- $\text{L}$ -チロシン メチルエステル

中間体 2 (0.79 g, 1.26 mmol) の DCM (50 ml) 溶液を 3-クロロペルオキシ安息香酸 (2.17 g, 12.6 mmol) で処理し、4° で 48 時間貯蔵した。反応物を DCM (20 ml) と  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (20 ml) とで分配した。水層を DCM (25 ml) で抽出し、合わせた有機層を 10% 水性  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (50 ml) で洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) させ、真空下で溶媒を除去して黄色泡沫を得た。これをクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ ; EtOAc / ヘキサン 3:1) で精製し、白色泡沫の表題化合物 (0.50 g, 60%) を得た;  $\delta\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.58 (1H, dd,  $\text{J}$  4.7, 1.7 Hz, pyr-H)、7.95 (1H, dd,  $\text{J}$  7.8, 1.7 Hz, pyr-H)、7.70 (1H, d,  $\text{J}$  3.2 Hz, Ar-H)、7.50 (1H, dd,  $\text{J}$  7.8, 4.7 Hz, pyr-H)、7.36-7.11 (6H, m, Ar-H)、7.01 (1H, d,  $\text{J}$  7.6 Hz, NH)、6.92-6.84 (3H, m, Ar-H)、5.21 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{O}$ )、5.10 (1H, m,  $\text{CH}\alpha$ )、3.85 (3H, s, OMe)、3.74 (3H, s, OMe)、3.49 (3H, s,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ) および 3.27 (2H, m,  $\text{CHCH}_2\text{Ar}$ )。  $\text{m/z}$  (ESI, 60 V) 659 ( $\text{MH}^+$ )。

【0149】

#### 実施例 1

2-クロロニコチノイル- $\text{O}$ -(2, 6-ジクロロベンジル)- $\text{L}$ -チロシン

中間体 1 (0.20 g, 0.41 mmol) の THF (5 ml) および水 (5 ml) 溶液を、リチウムヒドロキシド-水和物 (25 ml, 0.61 mmol, 1.5 当量) で処理し、室温で 1.5 時間攪拌した。反応物を 10% 塩酸で pH

1に酸性化し、白色沈殿を得た。これを濾過によって単離し、水(5ml)およびジエチルエーテル(5ml)で洗浄し、減圧下で乾燥させ、白色粉末の表題化合物(0.14g、72%)を得た。 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ ) 8.93 (1H, d,  $J$  8.1Hz)、8.45 (1H, dd,  $J$  2.0、4.8Hz)、7.66 (1H, dd,  $J$  2.0、7.5Hz)、7.56 (2H, m)、7.47 (2H, m)、7.24 (2H, d,  $J$  8.6Hz)、6.99 (2H, d,  $J$  8.6Hz)、5.20 (2H, s)、4.60 (1H, d)、3.13 (1H, ABX,  $J$  4.7、13.9Hz) および 2.90 (1H, ABX,  $J$  10.0、13.9Hz)、 $m/z$  (ES+, 60V) 479、481 (MH<sup>+</sup>)。

【0150】

#### 実施例2

2-チオ(S-2, 5-ジメトキシフェニル)ニコチノイル-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン塩酸塩

中間体2(0.35g、0.56mmol)のTHF(15ml)および水(7.5ml)溶液を、リチウムヒドロキシド-水和物(28mg、0.67mmol)で処理し、室温で16時間攪拌した。反応物を10%塩酸でpH1に酸性化し、DCM(2×30ml)で抽出し、合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、ゴム状の残渣を得た。これをクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>; 7.5% MeOH/DCM)によって精製してゴムを得、これをアセトニトリル(20ml)および水(20ml)に溶解し、凍結乾燥して白色粉末の表題化合物(0.26g、71%)を得た。 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ ) 8.71 (1H, m)、8.29 (1H, dd,  $J$  1.7、4.8Hz)、7.75 (1H, d,  $J$  6.0Hz)、7.56-6.94 (11H, m)、5.16 (2H, s)、4.56 (1H, m)、3.68 (3H, s)、3.60 (3H, s) および 3.21-1.96 (2H, m)。 $m/z$  (ES+60V) 613、615 (MH<sup>+</sup>)。

【0151】

#### 実施例3

a) 2-チオ(S-4-ピコリニル)ニコチノイル-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン

中間体4 (0.30 g, 0.52 mmol) のTHF (7.5 ml) および水 (5 ml) 溶液を、リチウムヒドロキシド-水和物 (33 mg, 0.7 mmol) で処理し、室温で16時間攪拌した。pHを10%塩酸で6.5~7に調節し、黄色沈殿を得た。これを濾過によって単離し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、黄色粉末の表題化合物 (0.28 g, 95%) を得た。 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ ) 8.83 (1H, d,  $J$  8.0 Hz), 8.50 (3H, m), 7.75 (1H, d,  $J$  7.6 Hz), 7.56-7.20 (8H, m), 6.95 (2H, d,  $J$  8.5 Hz), 5.17 (2H, s), 4.54 (1H, m), 4.37 (2H, s), 3.12 (1H, m) および 2.97 (1H, m)。  $m/z$  (ES+, 60 V) 568, 570 (MH<sup>+</sup>)。

【0152】

以下の化合物を、同じ様式で、対応するメチルエステルの加水分解により調製した。各エステルの出発物質を、中間体3のアルキル化または代替的なメルカプトピリジンによって、中間体4について記載されたものと類似の手順を使用し、そして記載された試薬を使用して得た：

b) 2-チオ-S-ベンジル-ニコチノイル-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン

中間体3および塩化ベンジル由来のエステル。 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ ) 8.78 (1H, d,  $J$  8.1 Hz, pyr-H), 8.54 (1H, dd,  $J$  4.8, 1. Hz, pyr-H), 7.69 (1H, dd,  $J$  7.7, 1.7 Hz, pyr-H), 7.68-7.17 (11H, m, Ar-H), 6.94 (2H, d,  $J$  8.6, Ar-H), 5.16 (2H, s, CH<sub>2</sub>O), 4.53 (1H, m, CH $\alpha$ ), 4.34 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ar), 3.10 (1H, dd,  $J$  13.9, 4.6 Hz, CHCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Ar), 2.94 (1H, d,  $J$  13.9, 10.2 Hz, CHCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Ar) ;  $m/z$  (ESI, 60 V) 567 (MH<sup>+</sup>)。

【0153】

c) 2-チオ-(S-4-メチルフェニル)-ニコチノイル-(0-2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン

中間体3および4-メチル塩化ベンジル由来のエステル。 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ ) 8. 87 (1H, d,  $J$  8. 1Hz, pyr-H)、8. 31 (1H, d,  $J$  4. 7、1. 8Hz, pyr-H)、7. 70 (1H, dd,  $J$  7. 6、1. 7Hz, pyr-H)、7. 54 (2H, m, Ar-H)、7. 45 (1H, m, Ar-H)、7. 32-7. 17 (7H, m, Ar-H)、6. 98 (2H, d,  $J$  8. 6Hz, Ar-H)、5. 17 (2H, s,  $CH_2O$ )、4. 58 (1H, m,  $CH\alpha$ )、3. 16 (1H, dd,  $J$  14. 6、14. 0Hz,  $CHCH_AH_BAr$ )、2. 98 (1H, dd,  $J$  14. 0、10. 1Hz,  $CHCH_AH_BAr$ ) および2. 32 (3H, s, Me);  $m/z$  (ESI, 60V) 569 ( $MH^+$ )。

【0154】

d) 2-チオ-S-(3-ピコリル)-ニコチノイル-(0-2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン

中間体3および塩化3-ピコリル由来のエステル。 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ ) 9. 04-8. 54 (5H, m, Ar-H)、7. 95-7. 84 (2H, m, Ar-H)、7. 56-7. 43 (3H, m, Ar-H)、6. 96 (2H, d,  $J$  8. 3Hz, Ar-H)、5. 17 (2H, s,  $CH_2O$ )、4. 55 (1H, m,  $CH\alpha$ )、4. 48 (2H, s,  $CH_2pyr$ )、3. 05 (2H, m,  $CHCH_2Ar$ );  $m/z$  (ESI, 60V) 569 ( $MH^+$ )。

【0155】

e) N-[2-チオ-(S-3-ピコリニル)-ニコチノイル]-0-2, 6-ジクロロベンジル-L-チロシン

中間体3および塩化3-ピコイル由来のエステル。塩基としてDBUを使用。 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ ) 8. 8 (1H, br d)、8. 57 (1H, m)、8. 50 (1H, m)、7. 72 (2H, m)、7. 55 (2H, d)、7. 5-7. 4 (2H, m)、7. 3-7. 15 (4H, m)、6. 95 (2H, d)、5. 15 (2H, s)、4. 55-4. 45 (3H, m)、3. 2-3. 1 (1



H、m)、3.0-2.9 (1H、m) ; m/z (ESI、60V) 568 (MH<sup>+</sup>)。

[0156]

f) N-2-チオ(S-4-ブタノエート)ニコチノイル-(O-2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン

中間体3およびメチル-4-クロロブチレート由来のエステル。塩基としてK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を使用。 $\delta$ H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.76 (1H、d、J 8.1Hz)、8.49 (1H、dd、J 4.8、1.7Hz)、7.61 (1H、dd、J 7.7、1.7Hz)、7.55 (2H、d、J 8.9Hz)、7.45 (1H、m)、7.23 (2H、d、J 8.5Hz)、7.2 (1H、m)、6.96 (2H、d、J 8.5Hz)、5.18 (2H、s)、4.53 (1H、m)、3.17-2.87 (4H、m)、2.40-2.30 (2H、t、J 7.3Hz)、1.83 (2H、m) ; m/z (ESI、60V) 563 (MH<sup>+</sup>)。

[0157]

g) (N'-3,5-ジクロロイソニコチノイル)-N-{([3-ピリジニルメチル]チオ)イソニコチノイル}-L-4-アミノフェニルアラニン

2-メルカプトイソニコチノイル-(N'-3,5-ジクロロイソニコチノイル)-L-4-アミノフェニルアラニンおよび塩化3-ピコリル由来のエステル。 $\delta$ H (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.86 (1H、s、CO<sub>2</sub>H)、8.92-8.75 (3H、m、ArH)、8.68-8.52 (2H、m)、8.39 (1H、br s)、7.75 (2H、t、J 7.5Hz)、7.56 (2H、d、J 6.3Hz)、7.39-7.18 (4H、m)、4.60-4.47 (1H、m、CH) および3.25-2.92 (2H、m、CH<sub>2</sub>) ; m/z (ESI、60V) 582 (MH<sup>+</sup>)。

[0158]

#### 実施例4

a) 2-チオ(S-2,5-ジメトキシフェニル)ニコチノイル-(N-2,6-ジクロロベンゾイル)-L-4-アミノフェニルアラニン

中間体6 (0.44 g, 0.69 mmol) のTHF (7.5 ml) および水 (5 ml) 溶液をリチウムヒドロキシド水和物 (43 mg, 1.0 mmol) で処理し、室温で16時間攪拌し、次いで10%塩酸でpH1に酸性化した。混合物をDCM (2×30 ml) で抽出し、溶媒を真空下で蒸発させ、灰白色固体を得た。これに煮沸したMeOHで摩砕し、白色固体の表題化合物 (210 mg, 49%) を得た。 $\delta$  H (DMSO- $d_6$ ) 11.18 (1H, br s, CO<sub>2</sub>H)、10.66 (1H, s, NH)、8.89 (1H, d,  $J$  8.0 Hz)、8.30 (1H, dd,  $J$  1.6, 4.7 Hz)、7.77 (1H, dd,  $J$  1.6, 7.6 Hz)、7.62–7.45 (5H, m)、7.32 (2H, d,  $J$  8.5 Hz)、7.17 (1H, dd,  $J$  4.8, 7.6 Hz)、6.96 (3H, m)、4.62 (1H, m)、3.70 (3H, s)、3.60 (3H, s) および3.20–3.00 (2H, m)。 $m/z$  (ES+) 626, 628 (MH<sup>+</sup>)。

#### 【0159】

以下の化合物を、実施例4a)の化合物と同じ様式で、対応するメチルエステルの加水分解によって調製した。各エステルを、中間体6について記載される方法に従い、示される出発物質をカップリングすることによって得た：

a) 2-チオ (S-2, 5-ジメトキシフェニル) ニコチノイル- (N-2, 6-ジクロロベンゾイル) -L-4-アミノフェニルアラニン

(N-2, 6-ジクロロベンゾイル) -L-4-アミノフェニルアラニンメチルエステルおよび3, 5-ジクロロピリジル-4-カルボニルクロリド由来。 $\delta$  H (DMSO- $d_6$ ) 8.64 (2H, s)、7.60–7.46 (5H, m)、7.24 (2H, d,  $J$  8.5 Hz)、4.78–4.65 (1H, m)、3.22–2.85 (2H, m) ;  $\delta$  H  $m/z$  (ESI, 60 V) 528 (MH<sup>+</sup>)。

#### 【0160】

c) (N'-2, 4-ジメチルニコチノイル) - (N-2, 6-ジクロロベンゾイル) -L-4-アミノフェニルアラニン

(N-2, 6-ジクロロベンゾイル) -L-4-アミノフェニルアラニンメ

チルエステルおよび2, 4-ジメチルピリジル-4-カルボニルクロリド由来。  
 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ ) 8. 39 (1H, br d)、8. 23 (1H, d,  $J$  5. 0 Hz)、7. 59-7. 45 (6H, m)、7. 26 (2H, d,  $J$  8. 4 Hz)、7. 01 (1H, d,  $J$  5. 1 Hz)、4. 65-4. 52 (1H, m)、3. 26-3. 18 (1H, m)、2. 95-2. 84 (1H, m)、2. 17 (3H, s)、2. 01 (3H, s) ;  $m/z$  (ESI, 60 V) 486 (MH<sup>+</sup>) 。

## 【0161】

d) N-(2, 6-ジクロロイソニコチノイル)-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン

O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン メチルエステル塩酸塩および2, 6-ジクロロピリジル-4-カルボニルクロリド由来。 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ ) 9. 2 (1H, d)、7. 81 (2H, s)、7. 5-7. 3 (3H, m)、7. 21 (2H, d,  $J$  8. 5 Hz)、6. 93 (2H, d,  $J$  8. 5 Hz)、5. 15 (2H, s)、4. 65 (1H, m)、3. 28-3. 15 (1H, m)、3. 05-2. 95 (1H, m) ;  $m/z$  (ESI, 60 V) 513 (MH<sup>+</sup>) 。

## 【0162】

e) N'-(2-ニコチノイル)-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン

O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン メチルエステル塩酸塩およびニコチノイルクロリド由来。トリエチルアミンを塩基として使用。 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ ) 9. 0-8. 85 (2H, m)、8. 7 (1H, m)、8. 14 (1H, m)、7. 55-7. 41 (4H, m)、7. 24 (2H, d,  $J$  8. 6 Hz)、6. 95 (2H, d,  $J$  8. 6 Hz)、5. 16 (2H, s)、4. 59 (1H, m)、3. 17-3. 12 (1H, m)、3. 04-2. 96 (1H, m) ;  $m/z$  (ESI, 60 V) 445 (MH<sup>+</sup>) 。

## 【0163】

f) N-(3, 5-ジクロロ-4-ピコリル)-N'-(3, 5-ジクロロ-

4-ピコリル) -L-4-アミノフェニルアラニン

(N-3, 5-ジクロロ-4-ピコリル) -L-4-アミノフェニルアラニン  
メチルエステルおよび3, 5-ジクロロピリジル-4-カルボニルクロリド由来。  
 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz) 9.26 (1H, d,  $J$  8.3Hz)  
)、8.79 (2H, s)、8.65 (2H, s)、7.57 (2H, d,  $J$   
8.4Hz)、7.30 (2H, d,  $J$  8.4Hz)、4.70 (1H, m)  
、3.15 (1H, dd,  $J$  14.1, 5.2Hz) および2.93 (1H,  
dd,  $J$  14.0, 9.3Hz) ;  $m/z$  (ESI, 160V) 527 (MH<sup>+</sup>)。

【0164】

g) N(2-クロロニコチノイル) -N'-(3, 5-ジクロロ-4-ピコリル) -L-4-アミノフェニルアラニン

(N-3, 5-ジクロロ-4-ピコリル) -L-4-アミノフェニルアラニン  
メチルエステルおよび2-クロロニコチノイルクロリド由来。 $\delta H$  (DMS  
O- $d_6$ , 300MHz) 12.85 (1H, br s)、10.88 (1H,  
s)、8.97 (1H, d,  $J$  8.1Hz)、8.79 (2H, s)、8.4  
6 (1H, dd,  $J$  4.8, 1.8Hz)、7.70 (1H, dd,  $J$  7.  
5, 1.8Hz)、7.59 (2H, d,  $J$  8.4Hz)、7.48 (1H,  
dd,  $J$  7.5, 4.8Hz)、7.30 (2H, d,  $J$  8.4Hz)、4  
.63 (1H, m)、3.16 (1H, dd,  $J$  13.9, 4.7Hz) およ  
び2.95 (1H, dd,  $J$  13.8, 9.8Hz)  $m/z$  (ESI, 16  
0V) 493 (MH<sup>+</sup>)。

【0165】

実施例5a) O-(2, 6-ジクロロベンジル) -N-(4-アセチル-1, 2, 5-トリメチル-3-ピロイル) -L-チロシン

ジオキサン (6ml)、水 (6ml)、およびMeOH (4ml) 中で、中間  
体7 (360mg、0.68mmol) を、LiOH·H<sub>2</sub>O (34mg、0.  
81mmol) で、室温で2時間処理した。溶媒を真空下で除去し、得られた残

渣を水に取り出した。酢酸を数滴添加することによってpHを酸性にし、得られた沈殿を水洗浄しながら濾取し、白色非晶質性粉末の表題化合物 (245mg、70%) を得た。 $\delta H$  ( $d_6$ -DMSO) 8.37 (1H, d,  $J$  8.2 Hz、NH)、7.57-7.43 (3H, m's、アリール-H)、7.23 (2H, d,  $J$  8.6 Hz、アリール-H)、6.95 (2H, d,  $J$  87.6 Hz、アリール-H)、5.18 (2H, br s、 $\underline{CH_2-O}$ )、4.62 (1H, m、 $\underline{\alpha ty r-H}$ )、3.33 (3H, s、MeN)、3.13 (1H, dd,  $J$  4.1、13.8 Hz、 $\underline{CH_A H_B Ar}$ )、2.32 (3H, s、MeCO)、2.01 (3H, s、ピロール-Me) および 1.92 (3H, s、ピロール-Me)。m/z (ES+, 60 V)、517 ( $MH^+$ , 100)、519 ( $MH^+$ , 70)。

#### [0166]

以下の化合物を、実施例5a)の化合物と同じ様式で、対応するメチルエステルの加水分解によって調製した。各エステルは、中間体7について記載される方法に従い、示された出発物質をカップリングすることによって得た：

b) O-(2,6-ジクロロベンジル)-N-(4-アセチル-3,5-ジメチル-2-ピロイル)-L-チロシン

O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン メチルエステル塩酸塩および3,5-ジメチル-4-アセチルピロール-2-カルボン酸由来。凍結乾燥により、淡黄白色の非晶質性固体の表題化合物 (550mg) を得た。 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ ) 11.56、(1H, s)、7.61 (1H, d,  $J$  7.8 Hz)、7.51 (2H, d,  $J$  8.0 Hz)、7.41 (1H, t,  $J$  8.0 Hz)、7.21 (2H, d,  $J$  85 Hz)、6.96 (2H, d,  $J$  8.5 Hz)、5.16 (2H, s)、4.69-4.55 (1H, m)、3.12 (1H, dd,  $J$  13.7、4.7 Hz)、2.99 (1H, dd,  $J$  13.7、9.1 Hz)、2.43 (3H, s)、2.38 (3H, s)、2.31 (3H, s) ; m/z (ESI, 60 V) 503 ( $MH^+$ )。

#### [0167]

c) O-(2,6-ジクロロベンジル)-N-(4-アセチル-2,5-ジメ

チルー3-ピロリル) -L-チロシン

O- (2, 6-ジクロロベンジル) -L-チロシン メチルエステル塩酸塩および2, 5-ジメチルー4-アセチルーピロール-3-カルボン酸由来。凍結乾燥により、白色非晶質性固体の表題化合物 (203mg) を得た。δH (DMSO-d<sub>6</sub>) 11. 2 (1H, s)、8. 83 (1H, d, J 8. 0Hz)、7. 56 (2H, app. d, J 8. 0Hz)、7. 45 (1H, app. t, J 8. 0Hz)、7. 21 (2H, d, J 8. 5Hz)、6. 95 (2H, d, J 8. 5Hz)、5. 17 (2H, s)、4. 61-4. 52 (1H, m)、3. 11 (1H, dd, J 13. 8, 4. 3Hz)、2. 86 (1H, dd, J 13. 8, 10. 4Hz)、2. 31 (3H, s)、2. 08 (3H, s)、2. 07 (3H, s); m/z (ESI, 60V) 503および505 (MH<sup>+</sup>) 。

【0168】

d) O- (2, 6-ジクロロベンジル) -N- (1-メチルー2-インドリル) -L-チロシン

O- (2, 6-ジクロロベンジル) -L-チロシン メチルエステル塩酸塩および1-メチルインドール-2-カルボン酸由来。凍結乾燥により、白色非晶質性固体の表題化合物 (220mg) を得た。δH (DMSO-d<sub>6</sub>) 11. 7 (1H, br s)、8. 66 (1H, d, J 8. 3Hz)、7. 65 (1H, d, J 7. 9Hz)、7. 53 (2H, app. d, J 8. 1Hz)、7. 26 (1H, 不明瞭なm)、7. 09 (2H, app. t, J 7. 5Hz)、6. 96 (2H, d, J 8. 5Hz)、5. 16 (2H, s)、4. 64-4. 54 (1H, m)、3. 89 (3H, s)、3. 16 (1H, dd, J 13. 8, 4. 3Hz) および3. 00 (1H, dd, J 13. 8, 10. 4Hz); m/z (ESI, 60V) 497および499 (MH<sup>+</sup>) 。

【0169】

e) O- (2, 6-ジクロロベンジル) -N- [2- (4-クロロフェニル) -3- (トリフルオロメチル) -4-ピラゾイル] -L-チロシン

O- (2, 6-ジクロロベンジル) -L-チロシン メチルエステル塩酸塩お

および2-(4-クロロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-ピラゾール-4-カルボン酸由来。灰白色固体の表題化合物(220mg)を単離した。 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ ) 11.17 (1H, br s)、8.82 (1H, d,  $J$  8.2Hz)、8.08 (1H, s)、7.65 (2H, d,  $J$  8.1Hz)、7.54 (4H, app. d,  $J$  8.1Hz)、7.45 (1H, app. t,  $J$  8.0Hz)、7.24 (2H, d,  $J$  8.3Hz)、6.98 (2H, d,  $J$  8.3Hz)、5.18 (2H, s)、4.61-4.54 (1H, m)、3.17 (1H, dd,  $J$  13.8, 4.5Hz) および2.94 (1H, dd,  $J$  13.8, 9.0Hz) ;  $m/z$  (ESI, 60V) 527 および529 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0170】

f) O-(2,6-ジクロロベンジル)-N-(2-フェニル-4-チアゾール)-L-チロシン

O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン メチルエステル塩酸塩および2-フェニル-チアゾール-4-カルボン酸由来。凍結乾燥により、薄黄色の非晶質性固体の表題化合物(340mg)を得た。 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ ) 11.2 (1H, br s)、8.40 (1H, d,  $J$  8.1Hz)、8.31 (1H, s)、8.05-8.02 (2H, m)、7.55-7.51 (5H, m)、7.46-7.40 (1H, m)、7.23 (2H, d,  $J$  8.0Hz)、6.97 (2H, d,  $J$  7.8Hz)、5.16 (2H, s)、4.71-4.64 (1H, m)、3.18 (2H, app. d,  $J$  6.6Hz) ;  $m/z$  (ESI, 60V) 527 および529 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0171】

g) (N'-1-メチル-5-ニトロピラゾリル)-(N-2,6-ジクロロベンゾイル)-L-4-アミノフェニルアラニン

(N-2,6-ジクロロベンゾイル)-L-4-アミノフェニルアラニン メチルエステルおよびN-メチル-5-ニトロピラゾール-4-カルボン酸由来。 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ ) 10.64 (1H, s)、8.68 (1H, br d)、7.80-9.1H, s)、7.64-7.48 (6H, m)、7.19 (2H

、d、J 8. 5 Hz)、4. 59-4. 49 (1H、m)、4. 05 (3H、s)、3. 18-2. 9 (2H、m) ; m/z (ESI、60V) 506 (MH<sup>+</sup>)。

【0172】

h) N-(2-メチルニコチノイル)-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン

O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン メチルエステル塩酸塩および2-メチルニコチン酸由来。δH (DMSO-d<sub>6</sub>) 8. 73 (1H、br d)、8. 48 (1H、m)、7. 7-7. 46 (4H、m)、7. 4-7. 23 (3H、m)、7. 00 (2H、d、J 8. 4 Hz)、5. 2) (2H、s)、4. 60-4. 91 (2H、m)、3. 27-3. 12 (1H、m)、3. 0-2. 82 (1H、m) ; m/z (ESI、60V) 509 (MH<sup>+</sup>)。

【0173】

i) (N'-2-クロロニコチノイル)-(N-ベンゾイル)-L-4-アミノフェニルアラニン

(N-ベンゾイル)-L-4-アミノフェニルアラニン メチルエステルおよび2-クロロニコチン酸由来。δH (DMSO-d<sub>6</sub>) 10. 19 (1H、s)、8. 96 (1H、d、J 8. 2 Hz)、8. 46 (1H、dd、J 4. 8、1. 9 Hz)、7. 96 (2H、dd、J 6. 7、1. 7 Hz)、7. 75-7. 65 (3H、m)、7. 62-7. 45 (4H、m)、7. 25 (2H、d、J 8. 5 Hz)、4. 6 (1H、m)、3. 2-3. 12 (1H、m)、3. 0-2. 89 (1H、m)、m/z (ESI、60V) 424 (MH<sup>+</sup>)。

【0174】

j) N'-(キノリン-4-カルボニル)-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン

O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシン メチルエステル塩酸塩および4-キノリンカルボン酸由来。δH (DMSO-d<sub>6</sub>) 9. 0 (1H、d)、8. 94 (1H、d、J 4. 3)、8. 06 (1H、d、J 8. 2 Hz)、7. 79 (2H、m)、7. 62-7. 42 (4H、m)、7. 34 (1H、



d、J 4. 3 Hz)、7. 34 (2H、d、J 8. 7 Hz)、7. 00 (2H、d、J 8. 7 Hz)、5. 22 (2H、s)、4. 72 (1H、m)、3. 29-3. 19 (1H、m)、3. 0-2. 88 (1H、m) ; m/z (ESI、60V) 495 (MH<sup>+</sup>)。

【0175】

k) N' - (2-フェノキシニコチノイル) -O- (2, 6-ジクロロベンジル) -L-チロシン

O- (2, 6-ジクロロベンジル) -L-チロシン メチルエステル塩酸塩および2-フェノキシニコチン酸由来。δH (DMSO-d<sub>6</sub>) 8. 55 (1H、d)、8. 18 (2H、m)、7. 6-7. 4 (5H、m)、7. 3-7. 15 (6H、m)、6. 71 (2H、d)、5. 1 (2H、s)、4. 65 (1H、m)、3. 22-3. 0 (2H、m) ; m/z (ESI、60V) 537 (MH<sup>+</sup>)。

【0176】

1) N- (ピリジン-2-カルボニル) -O- (2, 6-ジクロロベンジル) -L-チロシン

O- (2, 6-ジクロロベンジル) -L-チロシン メチルエステル塩酸塩および2-ピコリン酸由来。δH (DMSO-d<sub>6</sub>) 8. 8-8. 6 (2H、m)、8. 0 (2H、m)、7. 7-7. 4 (4H、m)、7. 14 (2H、d、J 8. 7 Hz)、6. 92 (2H、d、J 8. 7 Hz)、5. 15 (2H、s)、4. 72 (1H、m)、3. 17 (2H、m) ; m/z (ESI、60V) 445 (MH<sup>+</sup>)。

【0177】

m) N- (ピリジン-4-カルボニル) -O- (2, 6-ジクロロベンジル) -L-チロシン

O- (2, 6-ジクロロベンジル) -L-チロシン メチルエステル塩酸塩およびイソニコチン酸由来。δH (DMSO-d<sub>6</sub>) 8. 68 (2H、dd、J 4. 5、1. 6 Hz)、8. 4 (1H、d、J 7. 2 Hz)、7. 63 (2H、dd、J 4. 5、1. 6 Hz)、7. 6-7. 4 (3H、m)、7. 15 (

2H、d、J 8.6Hz)、6.87 (2H、d、J 8.6Hz)、5.14 (2H、s)、4.31 (1H、m)、3.2-2.96 (2H、m) ; m/z (ESI、60V) 445 (MH<sup>+</sup>)。

【0178】

n) N-(2-ヒドロキシニコチノイル)-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン

O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン メチルエステル塩酸塩および2-ヒドロキシニコチン酸由来。δH (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.15 (1H、d、J 7.4Hz)、8.31 (1H、dd、J 7.1、2.0Hz)、7.71 (1H、br s)、7.65-7.45 (3H、m)、7.16 (2H、d、J 8.4Hz)、6.97 (2H、d、J 8.4Hz)、6.46 (1H、t、J 6.8Hz)、5.17 (2H、s)、4.68 (1H、m)、3.2-3.0 (2H、m) ; m/z (ESI、60V) 461 (MH<sup>+</sup>)。

【0179】

o) (N'-2-アミノニコチノイル)-(N-2,6-ジクロロベンゾイル)-L-4-アミノフェニルアラニン

(N-2,6-ジクロロベンゾイル)-L-4-アミノフェニルアラニン メチルエステルおよび2-アミノニコチン酸由来。δH (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.64 (1H、s)、8.55 (1H、d)、8.06 (1H、m)、7.8 (1H、d)、7.7-7.4 (4H、m)、7.28 (2H、d、J 8.5Hz)、6.9 (2H、br s)、6.5 (1H、m)、4.52 (1H、m)、3.2-2.9 (2H、m) ; m/z (ESI、60V) 473 (MH<sup>+</sup>)。

【0180】

p) (N'-2-ヒドロキシニコチノイル)-(N-3,5-ジクロロイソニコチノイル)-L-4-アミノフェニルアラニン

(N-3,5-ジクロロイソニコチノイル)-L-4-アミノフェニルアラニン メチルエステルおよび2-ヒドロキシニコチン酸由来。δH (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.14 (1H、d、J 7.6Hz)、8.78 (2H、s)、8.31 (1H、dd、J 7.2、2.2Hz)、7.70 (1H、br m)、7.

5.7 (2H, d,  $J$  8.5 Hz)、7.20 (2H, d,  $J$  8.5 Hz)、  
6.46 (1H, m)、4.69 (1H, m)、3.20-2.95 (2H, m)  
);  $m/z$  (ESI, 60 V) 475 ( $MH^+$ )。

【0181】

q) (N'-2-メチルニコチノイル) - (N-3, 5-ジクロロイソニコチノイル) - L-4-アミノフェニルアラニン

(N-3, 5-ジクロロイソニコチノイル) - L-4-アミノフェニルアラニンおよび2-メチルニコチン酸由来。 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ ) 8.78 (2H, s)、8.60 (1H, br d)、8.48 (1H, dd,  $J$  4.8, 1.6 Hz)、7.7-7.5 (3H, m)、7.4-7.2 (3H, m)、4.5 (1H, ), 3.3-2.85 (2H, m)、2.34 (3H, s);  $m/z$  (ESI, 60 V) 473 ( $MH^+$ )。

【0182】

r) (N'-2, 6-ジクロロベンゾイル) - (N-2-フェノキシニコチノイル) - L-4-アミノフェニルアラニン

(N-2, 6-ジクロロベンゾイル) - L-4-アミノフェニルアラニンメチルエステルおよび2-フェノキシニコチン酸由来。 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ ) 10.61 (1H, s)、8.56 (1H, d,  $J$  7.5 Hz)、8.22-8.17 (2H, m)、7.59-7.35 (8H, m)、7.27-7.11 (7H, m)、4.72-4.64 (1H, m, CH)、3.16 (1H, dd,  $J$  13.7, 4.9 Hz,  $CH_AH_B$ ) および3.06 (1H, dd,  $J$  13.7, 7.8 Hz,  $CH_AH_B$ );  $m/z$  (ESI, 60 V) 550 ( $MH^+$ )。

【0183】

s) (N'-3, 5-ジクロロイソニコチノイル) - (N-2-フェノキシニコチノイル) - L-4-アミノフェニルアラニン

(N-3, 5-ジクロロイソニコチノイル) - L-4-アミノフェニルアラニンメチルエステルおよび2-フェノキシニコチン酸由来。 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ ) 10.79 (1H, s)、8.78 (2H, s, ArH)、8.57 (1H, d,  $J$  7.6 Hz)、8.25-8.13 (2H, m)、7.46-7.35

(4H, m)、7.29-7.05 (6H, m)、4.73-4.62 (1H, m, CH)、3.17 (1H, dd,  $J$  13.7、4.7 Hz、 $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ) および 3.09 (1H, dd,  $J$  13.7、7.8 Hz、 $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ) ;  $\underline{m}/\underline{z}$  (ESI, 60 V) 551 ( $\text{MH}^+$ )。

【0184】

t) N-(4-アセチル-1, 2, 5-トリメチル-1H-ピロール-3-カルボニル)-N'-(3, 5-ジクロロ-4-ピコリル)-L-4-アミノフェニルアラニン

(N-3, 5-ジクロロ-4-ピコリル)-L-4-アミノフェニルアラニンメチルエステルおよび4-アセチル-1, 2, 5-トリメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸由来。 $\delta$  H (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) 400 K) 12.72 (1H, br s)、10.83 (1H, s)、8.80 (2H, s)、8.42 (1H, d,  $J$  8.4 Hz)、7.54 (2H, d,  $J$  8.5 Hz)、7.30 (2H, d,  $J$  8.4 Hz)、4.66 (1H, m)、3.34 (3H, s)、3.16 (1H, dd,  $J$  13.8、4.3 Hz)、2.89 (1H, dd,  $J$  13.8、11.0 Hz)、2.32 (3H, s)、2.05 (3H, s) および 1.90 (3H, s) ;  $\underline{m}/\underline{z}$  (ESI, 60 V) 531 ( $\text{MH}^+$ )。

【0185】

u) N-(4-(カルボキシ)ニコチノイル)-N'-(3, 5-ジクロロ-4-ピコリル)-L-4-アミノフェニルアラニン

(N-3, 5-ジクロロ-4-ピコリル)-L-4-アミノフェニルアラニンメチルエステルおよび4-(メトキシカルボニル)ニコチン酸由来。 $\delta$  H (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) 10.98 (1H, s)、9.01 (1H, d,  $J$  8.0 Hz)、8.77 (2H, s)、8.63 (1H, s)、7.66 (1H, d,  $J$  5.1 Hz)、7.59 (2H, d,  $J$  8.5 Hz)、7.32 (2H, d,  $J$  8.5 Hz) 4.63 (1H, m)、3.14 (1H, dd,  $J$  13.9、5.4 Hz) および 3.03 (1H, dd,  $J$  13.9、8.8 Hz) ;  $\underline{m}/\underline{z}$  (ESI, 160 V) 503 ( $\text{MH}^+$ )。

【0186】

v) (2-アセチル-3-チエニル) カルボニル- (N-3, 5-ジクロロ-4-ピコリニル) -4-アミノフェニルアラニン

(N-3, 5-ジクロロ-4-ピコリル) -L-4-アミノフェニルアラニン  
メチルエステルおよび2-アセチル-チオフェン-3-カルボン酸由来。δH  
(DMSO-d<sub>6</sub>) 9.17 (1H, d, J 8.2 Hz, NH)、8.77 (2H, s, pyr-H)、7.99 (1H, d, J 5.1 Hz, チオフェン H-5)、7.57 (2H, ABd, J 8.5 Hz, Ar-H)、7.31 (2H, ABd, 2H, J 8.5 Hz, Ar-H)、7.07 (1H, d, J 5.1 Hz, チオフェン H-4)、5.38 (1H, m, CH $\alpha$ ) 3.18 (1H, dd, J 13.8, 4.6 Hz, CHCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Ar)、2.93 (1H, dd, J 13.8, 10.3 Hz, CHCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Ar) および2.26 (3H, s, COMe) ; m/z (ESI, 60 V) 506 (MH<sup>+</sup>)。

【0187】

実施例6a) 2-クロロニコチノイル- (N-2, 6-ジクロロベンゾイル) -L-4-アミノフェニルアラニン

リチウムヒドロキシド-水和物 (109 mg, 2.5 mmol) を、中間体8 (450 mg, 1 mmol) のTHF (10 ml) および水 (10 ml) の混合溶液に添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いでTHFを真空下で蒸発させた。水性残渣を中和し (1M塩酸)、沈殿を濾過によって単離し、水で洗浄し、乾燥させて表題化合物 (300 mg, 61%) を得た。δH (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 K) 8.90 (1H, d, J 9.1 Hz, 1NH)、8.48 (1H, m, Py H)、7.69 (1H, m, PyH)、7.64-7.45 (7H, m, 4ArH, 1NH, 1PyH)、7.29 (2H, d, J 8.3 Hz, 2ArH)、4.66-4.53 (1H, m, CH $\alpha$  tyr)、3.18 (1H, dd, J 14, 5.2 Hz, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Ar)、および2.91 (1H, d, J 9.6, 14 Hz, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Ar)。m/z (ESI, 60 V) 491 (MH<sup>+</sup>)。

【0188】

以下の化合物を同様に調製した。

【0189】

b) N-(2-クロロニコチノイル)-O-(2,6-ジクロロベンゾイル)-L-チロシン

中間体30から、白色固体の表題化合物を得た。 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) 12.91 (1H, br s,  $CO_2H$ )、8.98 (1H, d,  $H$  8.3 Hz, CONH)、8.44 (1H, dd,  $J$  4.8, 1.9 Hz, PyH)、7.69-7.58 (4H, m,  $Cl_2ArH_3$ +PyH)、7.45 (1H, dd,  $J$  7.5, 4.9 Hz, PyH)、7.43 (2H, d,  $J$  8.7 Hz, ArH)、7.22 (2H, d,  $J$  8.5 Hz, ArH)、4.67 (1H, ddd,  $J$  10.0, 8.2, 4.7 Hz,  $CH\alpha$ )、3.24 (1H, dd,  $J$  14.0, 4.0 Hz,  $CH_AH_BAr$ ) および 2.99 (1H, dd,  $J$  13.9, 10.2 Hz,  $CH_AH_BAr$ ) ;  $m/z$  (ESI, 60 V) 493 ( $MH^+$ )。

【0190】

c) N-(2-クロロニコチノイル)-N-メチル-N'-(3,5-ジクロロ-4-ピコリル)-L-4-アミノフェニルアラニン

中間体31から白色固体の表題化合物を得た。 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz, 405 K) 10.36 (1H, br s, CONH)、8.67 (2H, s,  $Cl_2PyH$ )、8.42-8.39 (1H, m,  $ClPyH$ )、7.54-7.15 (6H, br m,  $4 \times ArH + 2 \times ClPyH$ )、5.30 (1H, v br s,  $CH\alpha$ )、3.4-2.6 (5H, br m, NMe+ $CHCH_2Ar$ ) (酸性プロトンは405 Kで観察されなかった。300 Kで、 $\delta H$  13.06 (1H, br s,  $CO_2H$ )) ;  $m/z$  (ESI, 70 V) 507 ( $MH^+$ )。

【0191】

d) [(S-2,5-ジメトキシフェニル)スルホニル]ニコチノイル-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシン

中間体32由来。 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ ) 8.57 (2H, m, pyrH, NH)、7.83 (1H, d,  $J$  7.8Hz, pyr-H)、7.69 (1H, dd,  $J$  7.8, 4.7Hz, pyr-H)、7.55 (4H, m, Ar-H)、7.28-7.22 (3H, m, Ar-H)、7.07 (1H, d,  $J$  9.1Hz, Ar-H)、6.95 (2H, d,  $J$  8.5Hz, Ar-H)、5.18 (1H, s, CH<sub>2</sub>O)、4.55 (1H, m, CH $\alpha$ )、3.81 (3H, s, OMe)、3.40 (3H, s, OMe) および3.07 (2H, m, CHCH<sub>2</sub>Ar)。  $m/z$  (ESI, 30V) 645 (MH<sup>+</sup>)。

[0192]

e) 2- { [ (2-クロロ-3-ピリジニル) カルボニル] アミノ } -3-(4- { (2, 6-ジクロロアニリノ) カルボニル } フェニル) プロパン酸

中間体15から、白色固体の表題化合物を得た。 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ , 300K) 11.06 (1H, br s)、10.23 (1H, br s)、9.00 (1H, d,  $J$  7.8Hz)、8.46 (1H, br d)、7.95 (2H, d,  $J$  7.4Hz)、7.69 (1H, d,  $J$  7.1Hz)、7.59 (2H, d,  $J$  8.0Hz)、7.50-7.36 (3H, m)、4.71 (1H, br)、3.26 (1H) および3.06 (1H, dd,  $J$  13.8, 10.0Hz) ;  $m/z$  (ESI, 60V) 492 (MH<sup>+</sup>)。

[0193]

f) 2- { [ (2-クロロ-3-ピリジニル) カルボニル] アミノ } -3-(4- { [ (3, 5-ジクロロ-4-ピリジニル) アミノ ] カルボニル } フェニル) プロピオン酸

中間体15と同様に対応する中間体エステルから調製し、灰白色固体の表題化合物を得た。 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz) 12.92 (1H, br s)、10.57 (1H, s)、9.00 (1H, d,  $J$  8.2Hz)、8.75 (2H, s)、8.45 (1H, dd,  $J$  4.7, 1.7Hz)、7.96 (2H, d,  $J$  8.15Hz)、7.69 (1H, d,  $J$  7.3, 1.7Hz)、7.49 (2H, d,  $J$  8.0Hz)、7.48 (1H, 4.71 (1H, br m)、3.28 (1H, dd,  $J$  13.9, 4.7Hz) および

3. 06 (1H, dd,  $J$  13. 9, 10. 0 Hz) ;  $m/z$  (ESI, 60 V) 483 (MH<sup>+</sup>) .

【0194】

実施例7

2-チオ (S-酢酸) ニコチノイル- $O$ -(2, 6-ジクロロベンジル) -L-チロシン

リチウムヒドロキシド-水和物 (75mg, 1. 8mmol) を、中間体9 (360mg, 0. 6mmol) のTHF (13ml) および水 (10ml) の混合溶液に添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いでTHFを真空下で蒸発させた。水性残渣を中和し (1M塩酸)、沈殿を濾過によって単離し、水で洗浄し、乾燥させて表題化合物 (200mg, 58%) を得た。 $\delta$  H (DMSO- $d_6$ , 400K) , 8. 5-8. 35 (2H, m, pyrH, 1NH) , 7. 71 (1H, dd,  $J$  1. 7, 7. 6, pyrH) , 7. 57 (2H, d,  $J$  8. 9, 2ArH) , 7. 45 (1H, m, 1ArH) , 7. 22 (2H, d,  $J$  8. 5, 2ArH) , 7. 18 (1H, m, 1pyrH) , 6. 97 (2H, d,  $J$  8. 5, 2ArH) , 5. 18 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ar) , 4. 43 (1H, m, CH $\alpha$ tyr) , 3. 82 (2H, s, SCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H) , 2. 94-3. 23 (2H, m, CH<sub>2</sub>Ar) ;  $m/z$  (ESI, GOU) 535 (MH<sup>+</sup>) .

【0195】

実施例8

2-チオ (S-メチル) ニコチノイル- $O$ -(2, 6-ジクロロベンジル) -L-チロシン

リチウムヒドロキシド-水和物 (140mg, 3. 3mmol) を、中間体10 (1. 4gm, 2. 7mmol) のTHF (10ml) および水 (10ml) の混合溶液に添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いでTHFを真空下で蒸発させた。水性残渣を中和し (1M塩酸)、沈殿を濾過によって単離し、水で洗浄し、乾燥させて表題化合物 (1. 1gm, 81%) を得た。 $\delta$  H (DMSO- $d_6$ , 400K) 8. 73 (1H, d,  $J$  8. 1, NH) , 8. 52 (1H



、dd、J 1. 7、4. 8、1 pyrH)、7. 67 (1H、dd、J 1. 7、7. 6、1 pyrH)、7. 55 (2H、d、J 8. 9、2 ArH)、7. 45 (1H、dd、J 2. 3、8. 9、1 ArH)、7. 24 (2H、d、J 8. 6、2 ArH)、7. 16 (1H、m、1 pyrH)、6. 99 (2H、d、J 8. 6、2 ArH)、5. 18 (2H、s、OCH<sub>2</sub>Ar)、4. 55 (1H、m、CH<sub>2</sub>tyr)、3. 16-2. 95 (2H、m、CH<sub>2</sub>Ar) および2. 38 (3H、s、SCH<sub>3</sub>) ; m/z (ESI、GOU) 491 (MH<sup>+</sup>)。

[0196]

#### 実施例 9

(N-2-クロロニコチノイル) -4- [(E)-2-(2, 6-ジクロロフェニル) エテニル] フェニルアラニン

中間体28 (1. 0 g、1. 99 mmol) のTHF (5 ml) および水 (5 ml) の溶液に、リチウムヒドロキシド-水和物 (88 mg、2. 09 mmol) を添加した。反応混合物を1時間攪拌した。次いで、THFを真空下で除去し、残った水性溶液を、1 M塩酸でpH 6に酸性化した。得られた沈殿を回収し、水およびエーテルを洗浄し、最終的に凍結乾燥した。得られた化合物は不純物を含んでいたため、少量を調製HPLCで精製した (98 mg)。 $\delta$ H (DMSO-d<sub>6</sub>) 12. 90 (1H、dr s、CO<sub>2</sub>H)、8. 98 (1H、d、J 8. 0 Hz)、8. 45 (1H、d、J 3. 4 Hz)、7. 70-7. 03 (9 H、m)、4. 72-4. 60 (1H、m、CH)、3. 20 (1H、dd、J 14. 0、4. 5 Hz、CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>) および3. 01 (1H、dd、J 14. 0、9. 9 Hz、CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>) ; m/z (ESI、60 V) 475 (MH<sup>+</sup>)。

[0197]

#### 実施例 10

(N-2-クロロニコチノイル) -4- [2-(2, 6-ジクロロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] フェニルアラニン

リチウムヒドロキシド-水和物 (13 mg) を、中間体22 (150 mg、0. 29 mmol) のTHF (5 ml) およびH<sub>2</sub>O (5 ml) の溶液に添加した

。溶液を1時間攪拌し、次いでTHFを真空下で除去し、残った水性溶液を1M塩酸でpH6に酸性化した。形成した固体沈殿を濾過によって回収し、大量の水で洗浄し、最終的に凍結乾燥させて綿状の白色固体の表題化合物 (70mg、49%) を得た。 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ ) 12.78 (1H, br s,  $CO_2H$ )、8.90 (1H, d,  $J$  8.0Hz)、8.45 (1H, d,  $J$  4.8Hz)、7.63-7.58 (1H, m, ArH)、7.49-7.45 (1H, m, ArH)、7.34-7.07 (7H, m, ArH)、5.50-5.45 (1H, m, CH)、4.61-4.51 (1H, m, CH) および3.30-2.35 (4H, m,  $2 \times CH_2$ ) ;  $m/z$  (ESI, 60V) 493 (MH<sup>+</sup>)

【0198】

#### 実施例11

(N-2-クロロニコチノイル) - { 4 - [ 2 - ( 2-ジクロロフェニル ) - 2-オキソエチル ] } フェニルアラニン

リチウムヒドロキシド-水和物 (36mg、0.85mmol) を、中間体23 (400mg、0.77mmol) のTHF (5ml) および水 (5ml) の溶液に添加した。反応混合物を3時間攪拌し、次いでTHFを真空下で除去した。残った水性溶液を、1M塩酸で酸性化した。得られた白色沈殿を回収し、水で良く洗浄した。カラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; 酢酸:MeOH:DCM、2:8:90) でさらに精製することによって、白色固体の表題化合物 (78mg、19%) を得た。 $\delta H$  (DMSO- $d_6$ ) 8.45 (1H, dd,  $J$  4.8, 2.0Hz)、8.03 (1H, dd,  $J$  7.7, 2.0Hz)、7.36-7.20 (8H, m, ArH)、6.98 (1H, d,  $J$  7.2Hz, ArH)、5.14-5.05 (1H, m, CH)、4.11 (2H, s,  $CH_2C=O$ ) m、3.39 (1H, dd,  $J$  14.1, 5.6Hz,  $CH_AH_B$ ) および3.25 (1H, dd,  $J$  14.1, 6.2Hz,  $CH_AH_B$ ) ;  $m/z$  (ESI, 60V) 491 (MH<sup>+</sup>) 。

【0199】

VCAM-Igに対する、 $\alpha_4\beta_1$ インテグリン依存性ジャーカット細胞接着性

96ウェルNUNCプレートを、 $F(ab)_2$ フラグメントヤギ抗ヒトIgG Fc $\gamma$ 特異的抗体 [Jackson Immuno Research 109-006-098:  $2\mu\text{g}/\text{ml}$  の0.1M  $\text{NaHCO}_3$  溶液を $100\mu\text{l}$ 、pH8.4] で、4℃にて一晩コートした。プレートをリン酸緩衝化生理食塩水 (PBS) で洗浄 (3×) し、次いで1時間、PBS/1%BSAで、室温にて振盪台上でブロックした。洗浄 (3×、PBSで) した後、PBS/1%BSAで希釈した $9\text{ng}/\text{ml}$  の精製2d VCAM-Igを添加し、プレートを60分間室温にて振盪台上に放置した。プレートを洗浄 (3×、PBSで) し、次いでアッセイを、 $2.5 \times 10^5$  ジャーカット細胞を含有する全容量 $200\mu\text{l}$  で、力価測定された試験化合物の存在下または非存在下、37℃で30分間行った。

#### [0200]

各プレートを培地で洗浄 (2×) し、接着細胞を $100\mu\text{l}$  のメタノールで10分間固定し、次いでもう1回洗浄を行った。 $100\mu\text{l}$  の0.25%ローズベンガル (Sigma R4507) PBS溶液を室温で5分間添加し、プレートをPBSで洗浄 (3×) した。 $100\mu\text{l}$  の50% (v/v) エタノールのPBS溶液を添加し、プレートを60分間放置した後、吸光度 (570nm) を測定した。

#### [0201]

##### MA d CAM-Igに対する、 $\alpha_4\beta_1$ インテグリン依存性JY細胞接着性

このアッセイは、 $\alpha_4\beta_1$ アッセイと同じ様式で行った。ただし、MA d CAM-Ig ( $150\text{ng}/\text{ml}$ ) を2d VCAM-Igの代わりに使用し、 $\beta$ -リンパ芽球細胞株JYのサブラインをジャーカット細胞の代わりに使用した。各試験化合物の $\text{IC}_{50}$ 値を、 $\alpha_4\beta_1$ インテグリンアッセイで記載した通りに決定した。

#### [0202]

##### フィブロネクチンに対する、 $\alpha_5\beta_1$ インテグリン依存性K562細胞接着性

96ウェル組織培養プレートを、 $5\mu\text{g}/\text{ml}$  のヒト血小板フィブロネクチン (Sigma F0895) 入りリン酸緩衝化生理食塩水 (PBS) を用いて、

2時間37℃にてコートした。プレートを洗浄(3×、PBSで)し、次いで1時間、100μl PBS/1% BSAで、室温にて振盪台上でブロックした。ブロックしたプレートを洗浄(3×、PBSで)し、次いでアッセイを、37℃にて、 $2.5 \times 10^5$  K562細胞、および10ng/mlのホルボール-12-ミリステート-13-アセテートを含有する全容量200μlにて、力価測定された試験化合物の存在下または非存在下で行った。インキュベーション時間は30分であった。各プレートを固定し、上記の $\alpha_4\beta_1$ アッセイで記載したように染色した。

#### 【0203】

##### プラスチックに対する、 $\alpha_{II}\beta_2$ 依存性ヒト多形核好中球接着性

96ウェル組織培養プレートを、RPMI 1640/10% FCSを用いて、2時間37℃にてコートした。 $2 \times 10^5$ の新鮮に単離したヒト静脈多形核好中球(PMN)を全容量200μlで、10ng/mlのホルボール-12-ミリステート-13-アセテートの存在下、および試験化合物の存在下または非存在下で、ウェルに添加し、37℃にて20分間、次いで室温にて30分間インキュベートした。プレートを培地で洗浄し、100μlの0.1%(w/v) HMB(ヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミド、Sigma H5882)の0.05Mリン酸カリウム緩衝溶液(pH6.0)を各ウェルに添加した。次いでプレートを、室温で60分間振盪器上に放置した。次いで内因性ペルオキシダーゼ活性を、テトラメチルベンジジン(TMB)を使用して以下のように評価した: PMN溶解サンプルを、0.22%  $H_2O_2$  (Sigma) および50μg/ml TMB (Boehringer Mannheim)の0.1M酢酸ナトリウム/クエン酸緩衝溶液(pH6.0)と混和し、吸光度を630nmで測定した。

#### 【0204】

##### $\alpha_{11b}/\beta_3$ 依存性ヒト血小板凝集性

ヒト血小板凝集性を、Chronolog Whole Blood Lumiaggregometerのインピーダンス凝集を使用して評価した。ヒトの血小板を多く含んだ血漿(PRP)を、0.38%(v/v)クエン酸三ナトリ

ウムを用いて抗凝血した新鮮なヒト静脈血を、 $220 \times g$ で10分間スピンすることによって得、自系血漿を用いて $6 \times 10^8 / ml$ の細胞密度まで希釈した。

キュベットは、PRPおよび濾過したタイロード緩衝液 ( $g / リットル$ :  $NaCl$  8.0;  $MgCl_2 \cdot H_2O$  0.427;  $CaCl_2$  0.2;  $KCl$  0.2; D-グルコース 1.0;  $NaHCO_3$  1.0;  $NaHPO_4 \cdot 2H_2O$  0.065) を等容量ずつ含んだ。阻害剤の存在下または非存在下で $2.5 \mu M$  ADP (Sigma) を添加した後、凝集をモニターした。

#### 【0205】

上記のアッセイにおいて、本発明の化合物は、一般に、 $\alpha_4\beta_1$ アッセイおよび $\alpha_4\beta_7$ アッセイでは、 $1 \mu M$ 以下の $IC_{50}$ 値を有する。実施例の化合物は、これらのアッセイにおいて代表的に $100 nM$ 以下の $IC_{50}$ 値を有し、 $\alpha_4\beta_1$ の選択的な阻害を示した。他のサブグループの $\alpha$ インテグリンを評価する他のアッセイでは、同じ化合物が $50 \mu M$ 以上の $IC_{50}$ 値を有した。従って、これは $\alpha_4$ インテグリンに対するそれらの作用の有効性および選択性を示す。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No. <b>PCT/GB 99/00279</b>					
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 C07D213/82 C07D213/81 C07D207/40 C07D209/42 C07D241/24 C07D277/56 C07D231/14 C07D215/50 C07D401/12 C07D409/12 A61K31/44					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)					
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
E	WO 99 10312 A (HOFFMANN LA ROCHE) 4 March 1999 see claims; examples				1, 11, 14
X, P	WO 98 53814 A (HAGMANN WILLIAM K.; MUMFORD RICHARD A (US); KEVIN NANCY J (US); MAC) 3 December 1998 see claims; examples				1, 11, 14
X	EP 0 288 176 A (AJINOMOTO KK) 26 October 1988 see compounds S-11 and S-12 see claims				1, 14
A	WO 97 08145 A (DESAI BIPINCHANDRA NANUBHAI; LINDMARK RICHARD JOHN (US); RUSSELL M) 6 March 1997 see claims 1, 20, 21				1, 14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.					
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.					
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search <b>11 May 1999</b>			Date of mailing of the international search report <b>25/05/1999</b>		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5018 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016			Authorized officer <b>Bosma, P.</b>		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB 99/00279

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9910312 A	04-03-1999	NONE	
WO 9853814 A	03-12-1998	NONE	
EP 0288176 A	26-10-1988	JP 2049974 C	10-05-1996
		JP 7084424 B	13-09-1995
		JP 63258841 A	26-10-1988
WO 9708145 A	06-03-1997	AU 702487 B	25-02-1999
		AU 7103996 A	19-03-1997
		CA 2230209 A	06-03-1997
		CN 1201454 A	09-12-1998
		CZ 9800341 A	16-09-1998
		EP 0850221 A	01-07-1998
		NO 980817 A	24-04-1998
		NZ 318926 A	29-04-1999
		PL 325312 A	20-07-1998

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコード (参考)
A 6 1 K 31/4436		A 6 1 K 31/4436	4 C 2 0 4
31/4439		31/4439	
31/455		31/455	
31/47		31/47	
A 6 1 P 7/02		A 6 1 P 7/02	
29/00		29/00	
37/02		37/02	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 D 207/40		C 0 7 D 207/40	
209/42		209/42	
213/81		213/81	
213/82		213/82	
215/50		215/50	
231/14		231/14	
241/24		241/24	
277/56		277/56	
401/12		401/12	
409/12		409/12	

(81) 指定国 EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA (BF, B J, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP (GH, GM, K E, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, D K, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, L T, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, U A, UG, US, UZ, VN, YU, ZW

(72) 発明者 ワレロー, グラハム, ジョン  
イギリス国ミドルセックス・エイチエー  
6・3 キューユー, ノースウッド, ウィー  
ランド・ロード・4, オークサイド  
(72) 発明者 ボーター, ジョン, ロバート  
イギリス国オックスフォードシャー・オー  
エックス9・4 エーディー, チナー, ヘン  
トン, ファーム・プレイス・7



## Fターム(参考) 4C033 AD16

4C055 AA01 BA01 BA02 BA21 BA39  
BA47 BB01 BB02 BB04 BB10  
BB11 CA01 CA02 CA03 CA39  
CA58 CB02 CB08 CB19 DA01  
DA53 DB04 DB10 DB11  
4C063 AA01 BB09 CC12 CC92 DD04  
DD12 EE01  
4C069 AC06 BC24  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC17  
BC28 BC36 BC82 GA04 GA07  
GA08 MA01 MA04 NA14 ZA02  
ZA66 ZA89 ZA96 ZB11 ZC35  
4C204 BB01 CB03 CB04 DB26 EB02  
FB01 GB01